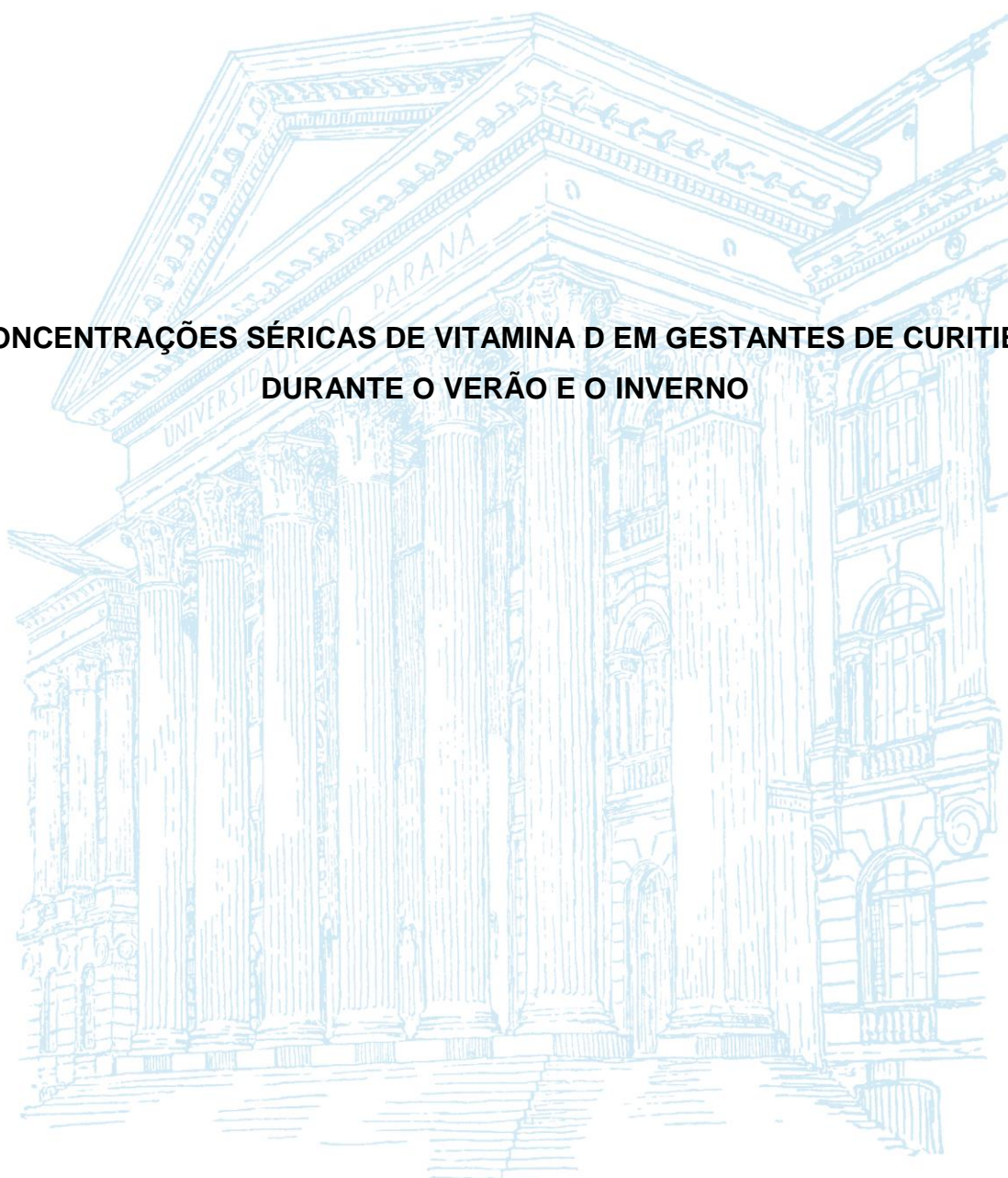


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

KADIJA RAHAL CHRISOSTOMO

**CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D EM GESTANTES DE CURITIBA  
DURANTE O VERÃO E O INVERNO**



CURITIBA

2017

KADIJA RAHAL CHRISOSTOMO

**CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D EM GESTANTES DE CURITIBA  
DURANTE O VERÃO E O INVERNO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Jaime Kulak Junior  
Co-Orientador: Prof. Dr. Almir Antônio Urbanetz

CURITIBA

2017

C554 Chrisostomo, Kadja Rahal  
Concentrações séricas de vitamina D em gestantes de Curitiba durante o verão e o inverno. / Kadja Rahal Chrisostomo. – Curitiba, 2017.  
91f. ; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Jaime Kulak Junior

Coorientador: Prof. Dr. Almir Antonio Urbanetz

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Deficiência de vitamina D. 2. Deficiência de vitaminas.  
3. Vitamina D. 4. Gravidez. I. Kulak Junior, Jaime. II. Urbanetz, Almir Antonio. III. Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLMC: QU 173



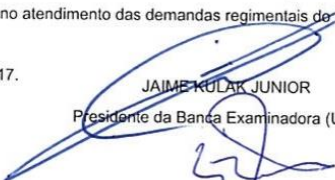
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
Setor CIÊNCIAS DA SAÚDE  
Programa de Pós-Graduação TOCGINECOLOGIA

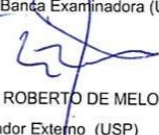
## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em TOCGINECOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **KADIJA RAHAL CHRISOSTOMO** intitulada: **Concentrações Séricas de Vitamina D em Gestantes de Curitiba**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 02 de Junho de 2017.

  
JAIME KULAK JUNIOR  
Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

  
NILSON ROBERTO DE MELO  
Avaliador Externo (USP)

  
ALMIR ANTONIO URBANETZ  
Co-orientador - Avaliador Interno (UFPR)

Dedico aos meus pais, ao meu  
esposo, Adriano, e aos meus filhos,  
Eduardo e Henrique.

## **AGRADECIMENTOS**

As pacientes do ambulatório de Pré-natal do Hospital de Clínicas da UFPR e do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

Ao Prof. Dr. Jaime Kulak Junior.

Ao Prof. Dr. Almir Antônio Urbanetz.

Ao Prof. Dr. Renato Mitsunori Nisihara.

Aos acadêmicos Caroline Vieira de Souza, Eduardo Rahal Chrisostomo e Jéssica Fujie.

Aos professores da Pós-graduação.

Aos colaboradores do departamento de Tocoginecologia da UFPR, do ambulatório de Pré-natal do Complexo Hospital de Clínicas da UFPR e do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

## RESUMO

A hipovitaminose D é um problema de saúde mundial, atingindo todas as faixas etárias e diversos grupos de risco. Em gestantes baixas concentrações séricas de vitamina D (Vit.D) estão associadas a possíveis complicações materno-fetais. No Brasil, a avaliação da concentração sérica de Vit.D não faz parte da rotina de exames do pré-natal. Este estudo teve como objetivo principal avaliar as concentrações séricas de Vit.D em gestantes de Curitiba e região metropolitana, atendidas em hospitais terciários. Realizou-se um estudo observacional transversal analítico, coletando dados sociodemográficos, epidemiológicos e clínicos. Foram coletadas amostras de sangue de 520 gestantes atendidas nos ambulatórios de pré-natal do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, sendo 256 delas coletadas no verão e 264 no inverno, em 2016. As gestantes foram divididas em grupos de risco gestacional: Doença hipertensiva específica da gestação (DHEG), diabetes mellitus gestacional (DMG) e soropositivas ao vírus da imunodeficiência humana (HIV+) e um grupo controle de baixo risco composto de gestantes sem enfermidades. As amostras de sangue coletadas foram analisadas pelo método de quimioluminescência (*Architect i2000SR Abbott, Illinois, USA*). Para classificação das concentrações séricas de Vit.D foram utilizados os critérios da *Endocrine Society*. Os dados foram analisados estatisticamente com auxílio dos programas *Stata v.13.1. (Texas, EUA)*. A idade média das gestantes foi de  $29,5 \pm 6,1$  anos, a maioria multíparas, a idade gestacional média foi de  $32,1 \pm 6,4$  semanas, 57,8% das gestantes com ensino médio completo, 57,6% com renda familiar mensal de 1 a 3 salários mínimos, 52,1% se autodeclararam da etnia branca e 45,5% das gestantes foram classificadas com o tipo de pele tipo II segundo Fitzpatrick. Na população estudada, em geral a média da concentração sérica de Vit.D foi de  $22,5 \pm 8,7$  ng/ml, sendo de  $26,7 \pm 7,8$  ng/mL no verão e de  $18,3 \pm 7,5$  ng/mL no inverno ( $p < 0,001$ ). Os resultados demonstraram que a prevalência de hipovitaminose D durante o verão e inverno foi de 71,2% e 92,4% respectivamente para o grupo de alto risco ( $p < 0,001$ ) e de 64,7% e 87,0% ( $p < 0,011$ ) para o grupo de baixo risco. Encontramos uma alta prevalência de hipovitaminose D na população estudada: 69,9% no verão e com aumento significativo no inverno de 91,3% ( $p < 0,001$ ).

Palavras-chave: Vitamina D. Insuficiência. Deficiência. Gestação.

## ABSTRACT

Hypovitaminosis D is a global health problem reaching all age groups and several at-risk populations. Low vitamin (Vit.D) concentrations in pregnant women are associated with possible maternal-fetal complications. In Brazil, the evaluation of serum Vit.D concentration is not part of routine prenatal examinations. The objective of this study was to evaluate serum concentrations of Vit.D in pregnant women in the city of Curitiba-Brazil and metropolitan region, in tertiary hospitals. An observational cross-sectional study was carried out, collecting demographic, epidemiological and clinical data. Blood samples were collected from 520 pregnant women attended at the prenatal outpatient clinics of the Complexo Hospital de Clínicas of the Federal University of Paraná and the Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, of which 256 were collected in the summer and 264 in the winter, in 2016. The pregnant women were divided into gestational risk groups: preeclampsia (PE), gestational diabetes mellitus (GDM) and seropositive human immunodeficiency virus (HIV+), and a low-risk control group composed of pregnant women without diseases. The blood samples collected were analyzed by the chemiluminescence method (Architect i2000SR Abbott, Illinois, USA). The Endocrine Society criteria were used to classify Vit.D serum concentrations. The data were statistically analyzed using Stata v.13.1 (Texas, USA). The mean age of the pregnant women was  $29.5 \pm 6.1$  years, the majority of them multiparous, the mean gestational age was  $32.1 \pm 6.4$  weeks, 57.8% of the pregnant women with full high school educational level, 57.6% with monthly family income of 1 to 3 minimum wages, 52.1% declared themselves to be white and 45.5% of pregnant women were classified as type II skin according to Fitzpatrick. In the studied population, the mean serum concentration of Vit.D was  $22.5 \pm 8.7$  ng/mL, being  $26.7 \pm 7.8$  ng/mL in the summer and  $18.3 \pm 7.5$  ng/mL in the winter ( $p < 0.001$ ). The results showed that the prevalence of hypovitaminosis D during summer and winter was 71.2% and 92.4% respectively for the high-risk group ( $p < 0.001$ ) and 64.7% and 87.0% ( $p < 0.011$ ) for the low-risk group. We found a high prevalence of hypovitaminosis D in the study population, 69.9% in the summer and with a significant increase in the winter 91.3% ( $p < 0.001$ ).

Key-words: Vitamin D. Insuficiency. Deficiency. Pregnancy.



## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – FONTES ALIMENTARES DE VITAMINA D .....	22
TABELA 2 – CLASSIFICAÇÃO DE TIPO DE PELE SEGUNDO FITZPATRICK.....	24
TABELA 3 – RECOMENDAÇÃO DE SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D SEGUNDO AS ORGANIZAÇÕES DE SAÚDE .....	32
TABELA 4 – DADOS GERAIS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E DEMOGRÁFICOS DAS GESTANTES INCLUÍDAS NO ESTUDO EM PORCENTAGENS .....	44
TABELA 5 – DADOS GERAIS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E DEMOGRÁFICOS DAS GESTANTES INCLUÍDAS NO ESTUDO EM DESVIOS PADRÃO .....	44
TABELA 6 – CONCENTRAÇÃO SÉRICA MÉDIA DE VITAMINA D DE TODAS GESTANTES.....	48
TABELA 7 – CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE VITAMINA D NAS GESTANTES NO VERÃO E NO INVERNO.....	49
TABELA 8 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES COM E SEM ENFERMIDADES: DHEG, DMG E HIV+ .....	50
TABELA 9 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES CONFORME A ETNIA .....	51
TABELA 10 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES CONFORME OS TIPOS DE PELE SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE FITZPATRICK .....	52
TABELA 11 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES CONFORME A ESCOLARIDADE .....	53
TABELA 12 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES CONFORME A RENDA MENSAL FAMILIAR .....	54
TABELA 13 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES E IDADE GESTACIONAL.....	55

TABELA 14 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES E IDADE MATERNA.....	56
---	----

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – FISILOGIA DA VITAMINA D .....	23
FIGURA 2 – DISTRIBUIÇÃO GLOBAL DA HIPOVITAMINOSE D EM GESTANTES.....	27
FIGURA 3 – FLUXOGRAMA DAS GESTANTES INCLUÍDAS NO ESTUDO.....	39

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – DADOS GERAIS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E DEMOGRÁFICOS ESPECÍFICOS DE CADA SUBGRUPO DO ESTUDO .....	46
QUADRO 2 – DADOS GERAIS CLÍNICOS.....	48

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE VITAMINA D NAS GESTANTES NO VERÃO E NO INVERNO.....	49
GRÁFICO 2 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES SEM E COM ENFERMIDADES:DHEG, DMG E HIV+ .....	50
GRÁFICO 3 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES CONFORME A ETNIA .....	51
GRÁFICO 4 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES CONFORME OS TIPOS DE PELE SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE FITZPATRICK .....	52
GRÁFICO 5 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES CONFORME A ESCOLARIDADE .....	53
GRÁFICO 6 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES CONFORME A RENDA MENSAL FAMILIAR .....	54
GRÁFICO 7 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES E IDADE MATERNA.....	56
GRÁFICO 8 – PREVALÊNCIA GERAL DE HIPOVITAMINOSE D NAS GESTANTES NO VERÃO E NO INVERNO .....	57
GRÁFICO 9 – CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE VITAMINA D (DEFICIÊNCIA, INSUFICIÊNCIA E SUFICIÊNCIA) NAS GESTANTES NO VERÃO E NO INVERNO..	57
GRÁFICO 10 – PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D NAS GESTANTES DE BAIXO E ALTO RISCO NO VERÃO .....	58
GRÁFICO 11 – PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D (DEFICIÊNCIA, INSUFICIÊNCIA E SUFICIÊNCIA) NAS GESTANTES DE BAIXO E ALTO RISCO NO VERÃO .....	59
GRÁFICO 12 – PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D NAS GESTANTES DE BAIXO E ALTO RISCO NO INVERNO.....	60

GRÁFICO 13 – PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D (DEFICIÊNCIA, INSUFICIÊNCIA E SUFICIÊNCIA) NAS GESTANTES DE BAIXO E ALTO RISCO NO INVERNO.....	61
GRÁFICO 14 – CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE VITAMINA D (DEFICIÊNCIA, INSUFICIÊNCIA E SUFICIÊNCIA) NAS GESTANTES COM DHEG NO VERÃO E NO INVERNO.....	62
GRÁFICO 15 – CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE VITAMINA D (DEFICIÊNCIA, INSUFICIÊNCIA E SUFICIÊNCIA) NAS GESTANTES COM DMG NO VERÃO E NO INVERNO.....	63
GRÁFICO 16 – CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE VITAMINA D (DEFICIÊNCIA, INSUFICIÊNCIA E SUFICIÊNCIA) NAS GESTANTES COM HIV+ NO VERÃO E NO INVERNO.....	64

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

25(OH)D	– Hidroxivitamina D ou Calcidiol
1,25(OH) <sub>2</sub> D	– Dihidroxivitamina D ou Calcitriol
ACOG	– American College of Obstetrics and Gynecologists
BD	– Becton, Dickinson e Companhia
DEQUAS	– International Vitamin D External Quality Assessment Scheme
DICQ	– Sistema Nacional de Acreditação, Instituição Integrada a Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
DHEG	– Doença Hipertensiva Específica da Gestação
DMG	– Diabetes Mellitus Gestacional
DUM	– Data da Última Menstruação
EUA	– Estados Unidos da América
IMC	– Índice de Massa Corporal
ISO 9001	– Organização Internacional de Padronização
HC	– Hospital de Clínicas
HIV+	– Soropositivo ao Vírus da Imunodeficiência Humana
HPLC	– Cromatografia Líquida de Alto Desempenho
HUEC	– Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
LANAC	– Laboratório de Análises Clínicas de Curitiba
Kg/m <sup>2</sup>	– Quilograma por Metro ao Quadrado
LC-MS	– Cromatografia Líquida de Alto Desempenho Acoplada a Espectrofotometria de Massa
ng/mL	– Nanograma por Mililitro
nm	– Nanômetro
nmol/L	– Nanomol por Litro
p	– Significância
PTH	– Hormônio da Paratireóide
RCOG	– Royal College of Obstetrics and Gynecologists
RIA	– Radioimunoensaio
RPM	– Rotações por minuto

SBEM	– Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SESA	– Secretaria da Saúde do Estado do Paraná
SIMEPAR	– Sistema Meteorológico do Paraná
SM	– Salário Mínimo
S/ENF	– Sem Enfermidades
SUS	– Sistema Único de Saúde
TARV	– Tratamento Antiretroviral
UFPR	– Universidade Federal do Paraná
UI	– Unidades Internacionais
UK	– Reino Unido
USG	– Ultrassonografia
USG	– Ultrassonografia
UVB	– Ultravioleta do tipo B
Vit.D	– Vitamina D
Vit.D <sub>2</sub>	– Ergocalciferol
Vit.D <sub>3</sub>	– Colecalciferol



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>22</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>35</b>
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	35
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	35
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>37</b>
4.1 APROVAÇÃO DO ESTUDO .....	37
4.2 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA .....	37
4.3 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO.....	40
4.3.1 ENTREVISTA E COLETA DE DADOS.....	40
4.3.2 COLETA DAS AMOSTRAS DE SANGUE.....	40
4.3.3 DETERMINAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VIT.D.....	40
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	41
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>43</b>
5.1 DADOS GERAIS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E DEMOGRÁFICOS DAS GESTANTES INCLUÍDAS NO ESTUDO .....	43
5.2 DADOS GERAIS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E DEMOGRÁFICOS ESPECÍFICOS A CADA SUBGRUPO DO ESTUDO .....	45
5.3 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS MÉDIAS DE VIT.D .....	48
5.3.1 CONCENTRAÇÃO SÉRICA MÉDIA DE VIT.D DE TODAS GESTANTES .....	48
5.3.2 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS MÉDIAS DE VIT.D NOS SUBGRUPOS NO VERÃO E INVERNO .....	48
5.3.3 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS MÉDIAS DE VIT.D NO VERÃO E NO INVERNO .....	49
5.3.4 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS MÉDIAS DE VIT.D CONFORME OS SUBGRUPOS DE GESTANTES.....	50

5.3.5 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS MÉDIAS DE VIT.D CONFORME ETNIAS E OS TIPOS E PELE .....	51
5.3.6 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS MÉDIAS DE VIT.D CONFORME A ESCOLARIDADE .....	53
5.3.7 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS MÉDIAS DE VIT.D CONFORME A RENDA MENSAL FAMILIAR .....	54
5.3.8 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS MÉDIAS DE VIT.D CONFORME A IDADE GESTACIONAL.....	55
5.3.9 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS MÉDIAS DE VIT.D ENCONTRADAS NAS GESTANTES E IDADE MATERNA.....	56
5.3.10 PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D NAS GESTANTES NO VERÃO E NO INVERNO.....	57
5.3.11 PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D NAS GESTANTES DE BAIXO E ALTO RISCO NO VERÃO .....	58
5.3.12 CONCENTRAÇÃO DE VIT.D NAS GESTANTES COM DHEG NO VERÃO E NO INVERNO.....	62
5.3.13 CONCENTRAÇÃO DE VIT.D NAS GESTANTES COM DMG NO VERÃO E NO INVERNO .....	63
5.3.14 CONCENTRAÇÃO DE VIT.D NAS GESTANTES COM HIV+ NO VERÃO E NO INVERNO .....	64
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>66</b>
<b>7 CONCLUSÕES .....</b>	<b>72</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>73</b>
<b>APÊNDICE A –TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>82</b>
<b>APÊNDICE B –QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO, EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO .....</b>	<b>85</b>
<b>ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA HC-UFPR .....</b>	<b>87</b>
<b>ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA HUEC-FEPAR .....</b>	<b>89</b>
<b>ANEXO 3 – LAUDO RESULTADO DE EXAME LABORATORIAL .....</b>	<b>91</b>

## **1 INTRODUÇÃO**

## 1 INTRODUÇÃO

A hipovitaminose D é um problema de saúde mundial, atingindo todas as faixas etárias e diversos grupos de risco. Gestantes são identificadas como um grupo de alto risco, em que a prevalência de hipovitaminose D oscila entre 20-40% (MULLIGAN et al., 2010). A Vit.D tem sido uma das principais e mais estudadas substâncias do organismo humano. Atualmente, há um aumento no número de estudos relacionados à deficiência de Vit.D durante a gestação, com o objetivo de avaliar a saúde materno-fetal.

A Vit.D é uma vitamina lipossolúvel, produzida endogenamente na pele quando há exposição solar e é encontrada naturalmente somente em alguns alimentos. Há duas formas de Vit.D fisiologicamente ativas: o colecalciferol ou Vitamina D<sub>3</sub> (origem animal) e o ergocalciferol ou Vitamina D<sub>2</sub> (origem vegetal), sendo esta responsável por 10 a 20% da Vit.D circulante no organismo (HOLICK, 2007). A Vitamina D<sub>3</sub> é 3 vezes mais eficaz em elevar a concentração sérica da Vit.D e manter o nível desta concentração por mais tempo, uma vez que sua vida média é de aproximadamente 15 dias (JONES, 2008). Os principais locais de ação da Vit.D são: pele, intestino, ossos, glândulas paratireóide, pâncreas, intestino delgado e cólon do feto humano (THEODOROPOULOS et al., 2003). A concentração sérica da Vit.D é afetada por vários fatores que regulam a sua produção na pele (pigmentação da pele, latitude, estação do ano, envelhecimento, vestimentas, uso de protetor solar, poluição do ar e obesidade (PALACIOS; GONZALES, 2014). A orientação correta de exposição solar para garantir concentrações adequadas de Vit.D é, em geral, de 5 a 30 minutos para membros superiores e membros inferiores, entre 10 e 15 horas, 2 vezes por semana. O tempo de exposição solar dependerá da estação do ano, da latitude e da pigmentação da pele. A exposição solar causando um eritema mínimo equivale a ingestão de 20.000 UI de Vit.D (HOLICK, 2007).

A maior parte dos autores aceitam como referência de suficiência de Vit.D os valores  $\geq 30$  ng/mL ou  $\geq 75$  nmol/L; como insuficiência valores entre 20 e  $< 30$  ng/mL ou entre 50 nmol/L e  $< 75$  nmol/L; e como deficiência valores  $< 20$  ng/mL ou  $< 50$  nmol/L, conforme critérios da *Endocrine Society* (HOLICK et al., 2011). O termo hipovitaminose D aplica-se tanto à deficiência quanto à insuficiência da Vit.D, ou também deficiência mais insuficiência de Vit.D.

A função principal da Vit.D é regular a fisiologia osteomineral, sendo essencial na mineralização e no crescimento normal dos ossos. Para isso, além de estimular a absorção de cálcio da luz duodenal e a reabsorção de cálcio renal, a Vit.D regula a fosfatemia e a fosfatúria, promovendo assim um meio ideal para a mineralização óssea adequada (BOUILLON et al., 2008; LIPS, 2006). Entretanto, o espectro das ações dessa vitamina é muito mais amplo. A hipovitaminose D pode ocasionar diversas enfermidades além daquelas do sistema osteoarticular, podendo atingir os sistemas imunológico, nervoso, endócrino e cardiovascular (GARCÍA-BAILO et al., 2013; HEWISON et al., 2012). Estudos tem associado a hipovitaminose D, como uma das possíveis causas do aumento da incidência de melanoma (NEWTON-BISHOP et al., 2015).

Diversas revisões sistemáticas e meta-análises têm demonstrado que a baixa concentração sérica de Vit.D em gestantes está associada a várias complicações obstétricas e neonatais, tais como: aumento do risco de DHEG, DMG, vaginose bacteriana, prematuridade, baixa estatura, circunferência cefálica abaixo do esperado e baixo peso ao nascimento (HYPPÖNEN et al., 2014; AGHAJAFARI et al., 2013; TABESH et al., 2013; WEI et al., 2013; DE-REGIL et al., 2012). Estudos iniciais de Ford et al. (1973) relacionaram raquitismo neonatal a mães portadoras de osteomalácia. Estudos recentes avaliam que somente a deficiência de Vit.D pode estar relacionada ao raquitismo neonatal (HARVEY et al., 2014). Também relaciona-se a hipovitaminose D gestacional a doenças autoimunes do recém-nato, na infância e idade adulta, tais como: diabetes mellitus tipo I, esclerose múltipla, alergias e doenças atópicas (MILLER; GALLO, 2010).

No Brasil, embora seja um país tropical, com alta incidência solar, não há estudos demonstrando a prevalência da hipovitaminose D na população brasileira em geral. Há alguns estudos realizados em regiões e grupos específicos, que demonstraram maior hipovitaminose D em idosos institucionalizados, seguidos por mulheres na pós-menopausa, ambos realizados na cidade de São Paulo (Latitude 23°S) (LOPES et al., 2009; SARAIVA et al., 2007). Até o presente momento não foram encontrados estudos brasileiros publicados que avaliaram as concentrações séricas de Vit.D em gestantes.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 FISIOLOGIA DA VIT.D

A Vit.D é a única entre as vitaminas considerada um pré-hormônio. Há duas fontes principais de Vit.D: o sol e a alimentação (em alimentos como óleo de fígado de peixes, peixes gordurosos, cogumelos e gema de ovos). (CHEN, 2008; HOLICK, 2007) (TABELA 1).

TABELA 1 – FONTES ALIMENTARES DE VITAMINA D

<b>Alimento</b>	<b>Porção</b>	<b>Conteúdo de Vit.D por porção</b>
Salmão selvagem	100 g	≈600 - 1000 UI de Vitamina D <sub>3</sub>
Salmão de criação	100 g	≈100 - 250 UI de Vitamina D <sub>3</sub>
Sardinha em conserva	100 g	≈300 UI de Vitamina D <sub>3</sub>
Cavala em conserva	100 g	≈250 UI de Vitamina D <sub>3</sub>
Atum em conserva	100 g	≈230 UI de Vitamina D <sub>3</sub>
Óleo de fígado de bacalhau	5 mL	≈400 - 1000 UI de Vitamina D <sub>3</sub>
Gema de ovo	1 unidade	≈20 UI de Vitamina D <sub>3</sub>
Cogumelos frescos	100 g	≈100 UI de Vitamina D <sub>2</sub>
Cogumelos secos ao sol	100 g	≈1600 UI de Vitamina D <sub>2</sub>

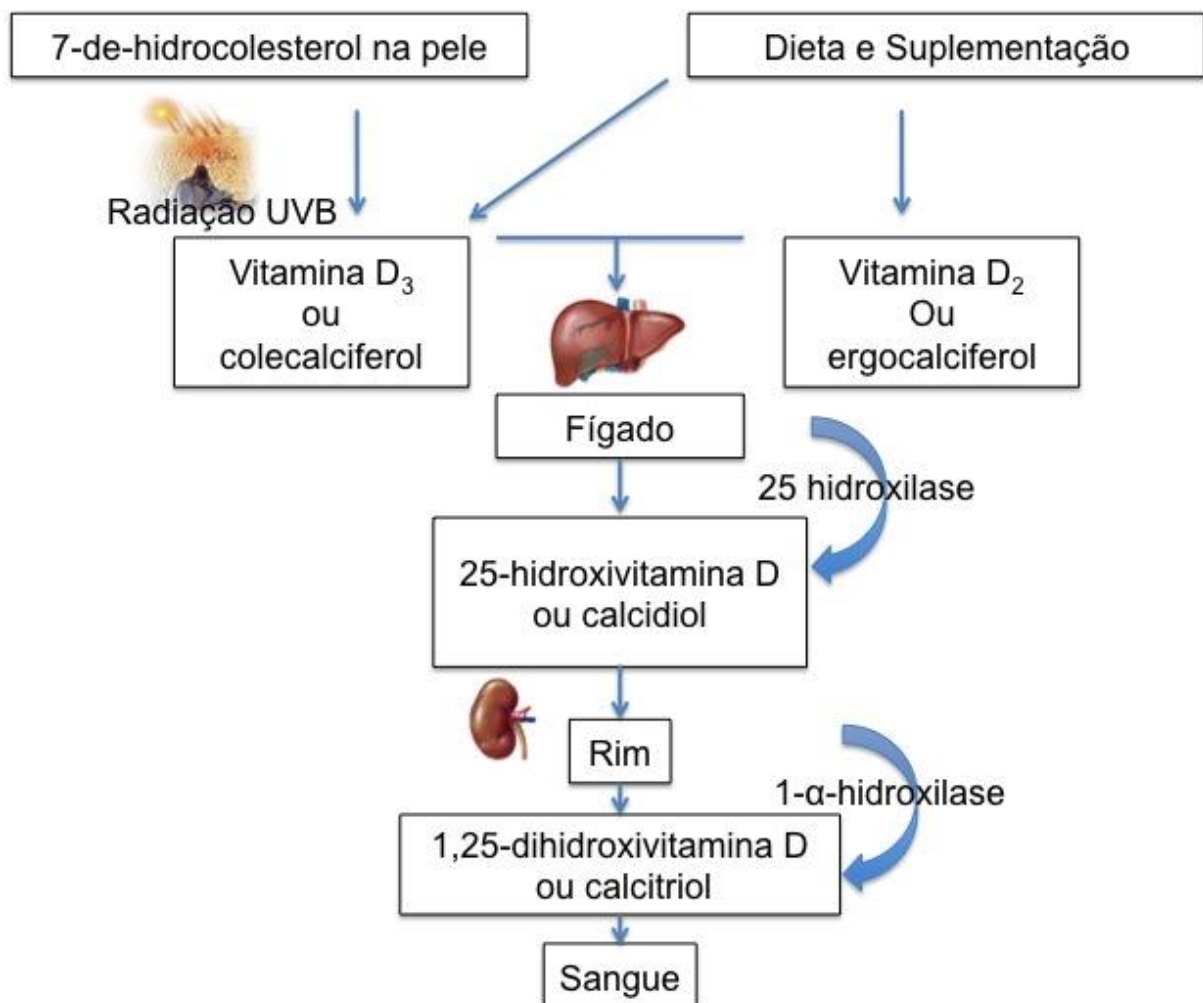
FONTE: Adaptado de HOLICK, 2007

Existem duas formas de Vit.D fisiologicamente ativas: o ergocalciferol ou Vitamina D<sub>2</sub> (sintetizado por plantas), responsável por 10 a 20% da Vit.D circulante no organismo, e o colecalciferol ou Vitamina D<sub>3</sub> (fonte animal e vegetal). A Vitamina D<sub>3</sub> também é sintetizada através da exposição solar (HOLICK, 2007). A Vitamina D<sub>3</sub> é 3 vezes mais eficaz em elevar a concentração sérica da Vit.D e manter o nível desta concentração por mais tempo, uma vez que sua vida média é de aproximadamente 15 dias e seus metabólitos têm afinidade superior por proteínas ligadoras de Vit.D no plasma (JONES, 2008).

A maior parte da Vit.D fornecida ao organismo é produzida endogenamente a partir da exposição aos raios ultravioleta B (UVB) 290-320 nm e sob ação da temperatura. O 7-de-hidrocolesterol presente na derme e epiderme é transformado em Vitamina D<sub>3</sub> (BALOGH et al., 2011), forma metabolicamente inativa que é transportada pela corrente sanguínea até o fígado, onde sofre uma hidroxilação no carbono 25, tornando-se a 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] ou calcidiol. A produção de [25(OH)D] no fígado é rápida e sofre pouca regulação, assim suas concentrações plasmáticas refletem de forma mais fidedigna a reserva corporal de Vit.D. Para se tornar ativa, necessita de mais uma hidroxilação, que ocorre nos rins sob a ação da

enzima 1-alfa-hidroxilase, transformando-se em 1,25 dihidroxivitamina D [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ] ou calcitriol. Esta passagem renal é regulada por fatores, como hormônio da paratireóide (PTH) e fosfato. A  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  é considerada um importante pré-hormônio com metabólitos ativos responsáveis pela integridade dos ossos e pela homeostase do cálcio (WAGNER et al., 2008) (FIGURA 1).

FIGURA 1 – FISIOLÓGIA DA VITAMINA D



FONTE: Adaptado de BANDEIRA, 2006.

A Vit.D ajuda a manter os níveis normais de glicose no sangue, através da ligação e ativação do receptor de Vit.D nas células beta pancreáticas, regulando a liberação de insulina em resposta ao nível de glicose (XUAN et al., 2013; CLIFTON-BLIGH et al., 2008; MAGHBOOLI et al., 2008; PALOMER et al., 2008). Existe uma relação única entre a Vit.D e o cálcio. O PTH é responsável por aumentar a



concentração de cálcio no sangue através de reabsorção óssea. A  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  inibe o PTH, dessa forma permite uma elevação da concentração de cálcio a partir de outras fontes que não a óssea, ou seja, pelo aumento da absorção de cálcio e fósforo intestinal e renal, elevando assim a concentração sérica de cálcio no sangue circulante.

A concentração sérica da Vit.D é afetada por vários fatores que regulam a sua produção na pele como:

- pigmentação da pele: quanto maior a quantidade de melanina, menor é a capacidade de sintetizar a Vit.D, pois atua como filtro para os raios UVB. O tipo de pele I e II, segundo a classificação de Fitzpatrick (TABELA 2), são os que mais realizam a biofotossíntese da Vit.D. (CLEMENS et al., 1982).

TABELA 2 – CLASSIFICAÇÃO DE TIPO DE PELE SEGUNDO FITZPATRICK

Tipo de pele	Característica
Tipo I	Muito clara, sempre queima, nunca bronzeia
Tipo II	Clara, sempre queima, algumas vezes bronzeia
Tipo III	Menos clara, algumas vezes queima, sempre bronzeia
Tipo IV	Morena clara, raramente queima, sempre bronzeia
Tipo V	Morena escura, nunca queima, sempre bronzeia
Tipo VI	Negra, nunca queima, sempre bronzeia

FONTE: Adaptado de FITZPATRICK, 1988.

- latitude: nas latitudes altas (acima de  $35^\circ\text{N}$ ) e baixas (abaixo de  $35^\circ\text{S}$ ) observam-se pessoas com uma concentração mais baixa de Vit.D (SLOKA et al., 2009).
- estação do ano: durante o verão, é maior a possibilidade de síntese de vitamina D pela pele (por isso pessoas apresentam concentrações mais elevadas de Vit.D) em comparação aos meses de inverno (O'RIORDAN et al., 2008; HOLICK et al., 2007; LEVIS et al., 2005; NICOLAIDOU et al., 2006).
- obesidade: a Vit.D é depositada em reservas do tecido adiposo no organismo, tornando-se menos biodisponível, levando à diminuição da concentração sérica na corrente sanguínea (DRINCIC et al., 2012; ARUNABH et al., 2003). Observa-se uma maior prevalência de hipovitaminose D em indivíduos com sobrepeso e obesos em comparação a indivíduos com peso normal

(VIMALESWARAN et al., 2013; VILARRASA et al, 2007; WORTSMAN et al., 2000).

- sedentarismo: indivíduos que realizam atividade física regularmente, possivelmente por uma maior exposição a luz solar, apresentam concentração de Vit.D maior em comparação a pessoas sedentárias (OHTA et al., 2009).
- envelhecimento: diversos estudos demonstram que, quanto maior a faixa etária, menor a capacidade de biofotossíntese de Vit.D, por diversos fatores, como alterações atróficas da pele com redução da concentração de 7-deidrocolesterol na epiderme com consequente diminuição de 50% da biofotossíntese da Vit.D, diminuição de ingestão de Vit.D, diminuição da exposição solar, aumento da massa gorda e declínio da função renal (GALLAGHER, 2013; LANSKE; RAZZAQUE, 2007).
- vestimentas: quanto maior a cobertura da pele por vestimentas, menor a biofotossíntese de Vit.D (OUDSHOOR et al., 2009; PALACIOS; GONZALES, 2014; OUDSHOOR et al., 2009).
- uso de protetor solar: o bloqueio dos raios UVB associa-se a uma menor biofotossíntese de Vit.D.
- poluição do ar: promove uma redução da incidência da irradiação solar.

## 2.2 CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE VIT.D

A concentração sérica de 25(OH)D ou calcidiol é a que melhor representa (ou é a mais fidedigna) concentração sérica da Vit.D no organismo, pois tem meia vida de aproximadamente 15 dias. Ela reflete a produção cutânea (Vitamina D<sub>3</sub>) e a fonte alimentar (Vitamina D<sub>2</sub>) e seus resultados podem ser expressos em nanogramas por mililitro (ng/mL) ou nanomol por litro (nmol/L) (JONES, 2008). Multiplicando-se o valor de ng/mL por 2,5 obtém-se o valor correspondente em nmol/L. A maioria dos estudos é realizada utilizando as medidas em ng/mL.

A técnica de radioimunoensaio (RIA) utilizada no passado, que subestimava as concentrações de 25(OH)D quando os níveis dominantes eram de 25(OH)D<sub>2</sub>, foi substituída por imunoenaios automatizados quimioluminescentes, ou ensaios imunoenzimáticos, que medem o 25(OH)D total, combinação da vitamina D<sub>2</sub> e da

vitamina D<sub>3</sub> (LAI et al., 2010). Os métodos que não empregam detecção imunológica direta são a cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) acoplada à espectrometria de massa (LC-MS), ambos considerados como padrão ouro (EL-KHOURY et al., 2011). Porém, métodos imunométricos automatizados podem ser utilizados na prática clínica, considerando-se a boa correlação com o método de excelência, além da praticidade e menor custo (EL-KHOURY et al., 2011).

Por haver diversos métodos para aferição da concentração de 25(OH)D, foram criadas ferramentas de controle de qualidade, como o DEQAS (*International Vitamin D External Quality Assessment Scheme*), na tentativa de diminuir as variações nas análises (CARTER et al., 2010).

### 2.3 HIPOVITAMINOSE D

Estima-se que cerca de 1 bilhão de pessoas no mundo tenham concentração sérica de Vit.D deficiente ou insuficiente (HOLICK, 2007).

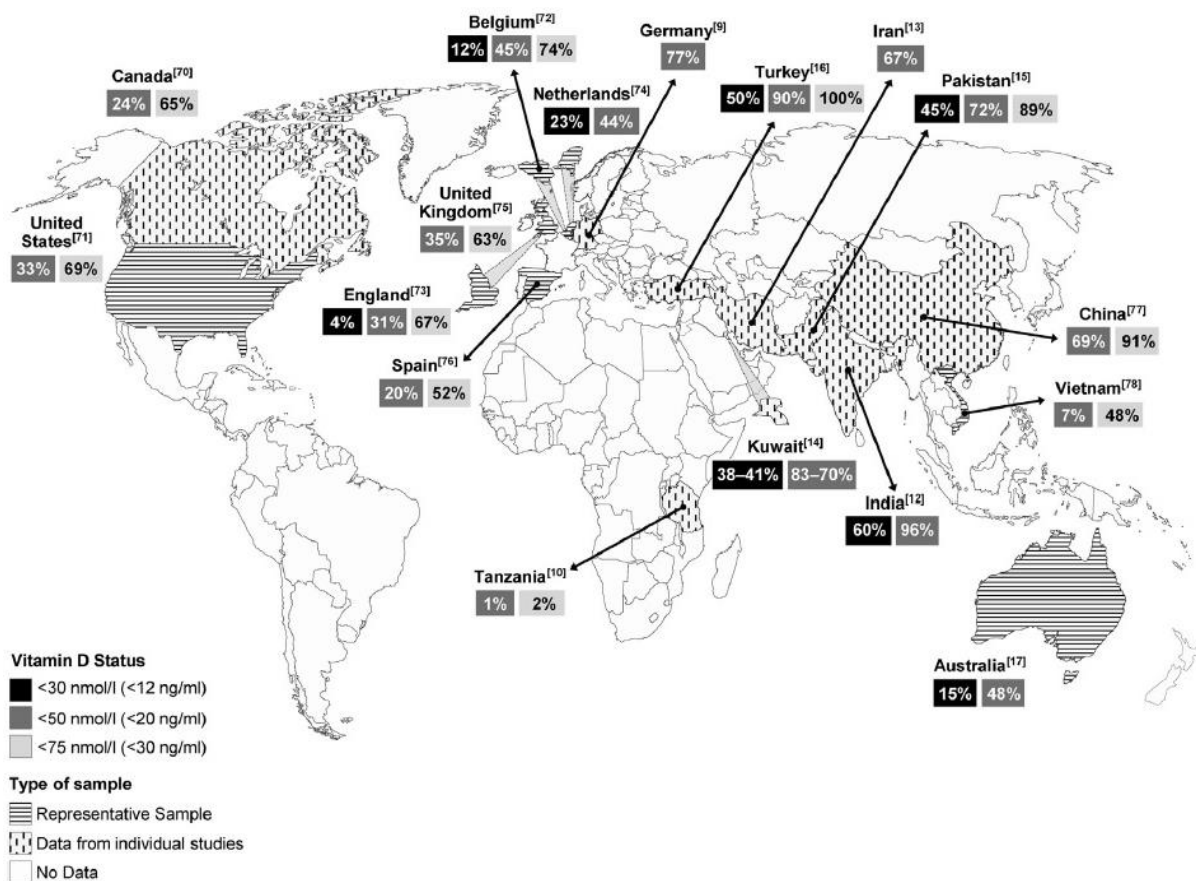
Em recente revisão encontrou-se uma alta prevalência de hipovitaminose D em lactentes, crianças, adolescentes, adultos e idosos, no mundo todo, mesmo em países com alta incidência solar durante todo o ano (PALACIOS; GONZALES, 2014). A maior prevalência encontrada foi no Oriente Médio, particularmente em meninas e mulheres, devido a fatores socioculturais. Há falta de dados na maioria dos países da América do Sul e da África.

Uma revisão recente incluiu dezessete estudos em mulheres grávidas e lactantes (dois na América, seis na Europa, um na África, sete na Ásia, um na Oceania) (PALACIOS; GONZALES, 2014). Insuficiência de Vit.D (definida como concentrações séricas entre 20 e <30 ng/mL) foi encontrada em 33% das mulheres grávidas norte-americanas e 24% das canadenses, 45% na Bélgica, 35% no Reino Unido, 44% nos Países Baixos, 20% na Espanha e 77% na Alemanha. Além disso, a prevalência de deficiência de Vit.D (definida como concentrações séricas <20 ng/mL) foi de 12% na Bélgica, 4% na Inglaterra e 23% nos Países Baixos. O único estudo realizado na África relatou uma prevalência muito baixa de hipovitaminose D (1%). Na Ásia, a insuficiência de Vit.D em mulheres grávidas foi muito alta: 90% na Turquia, 67% no Irã, 72% no Paquistão, 70% a 83% no Kuwait, 96% na Índia e 69% na China. A deficiência de Vit.D foi de 50% na Turquia, 45% no Paquistão, 38 a 41%

no Kuwait e 60% na Índia. Na Austrália, foi encontrada insuficiência de Vit.D em 48% e deficiência em 15% das mulheres grávidas (FIGURA 2) (PALACIOS; GONZALES, 2014).

A variação sazonal aumenta o risco de hipovitaminose D na gravidez, com maior prevalência de deficiência durante os meses de inverno em comparação aos meses de verão (O'RIORDAN et al., 2008; NICOLAIDOU et al., 2006). As diferenças de latitude também influenciam a concentração de Vit.D na maioria das mulheres grávidas (SLOKA et al., 2009).

FIGURA 2 – DISTRIBUIÇÃO GLOBAL DA HIPOVITAMOSE D EM GESTANTES



FONTE: PALACIOS E GONZALES, 2014.

## 2.4 CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE VIT.D MATERNA E SUAS COMPLICAÇÕES

A deficiência de Vit.D materna durante a gestação tem sido associada a um aumento de risco de DHEG, vaginose bacteriana, prematuridade, DMG, osteomalácia, fraqueza muscular na mãe, raquitismo neonatal, baixo peso ao

nascimento, baixa estatura ao nascimento, circunferência cefálica diminuída ao nascimento e doenças auto-imunes, tais como diabetes mellitus tipo I, esclerose múltipla, alergias e doenças atópicas (MILLER; GALLO, 2010; PIERROT-DESEILLIGNY; SOUBERBIELE, 2010; BENER et al., 2009).

Desde o início da gestação observa-se uma elevação do nível da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , que continua a aumentar até o período do parto (MØLLER et al, 2013). Este grande aumento da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  parece depender dos níveis disponíveis de  $25(\text{OH})\text{D}$ , mas independe do metabolismo do cálcio, que é uma característica única da gravidez que permite níveis tão elevados de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (PLUDOWSKI et al., 2013). Assim, seria importante manter concentrações normais de  $25(\text{OH})\text{D}$  para a manutenção de níveis adequados da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  durante a gravidez. A baixa concentração sérica de Vit.D materna está associada a possíveis complicações durante a gestação, período neonatal e do desenvolvimento infantil.

## 2.5 CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE VIT.D E DHEG

A hipovitaminose D na gravidez tem sido relacionada a um risco aumentado de DHEG, condição essa associada ao aumento da morbidade e mortalidade materna, fetal e perinatal (CHEN, 2008; BODNAR et al., 2007; MACKAY et al., 2001; LI; WI, 2000; XIONG et al., 1999). Uma meta-análise recente, incluindo oito estudos, encontrou associação significativa entre deficiência de Vit.D e risco de DHEG (TABESH et al., 2013). Do mesmo modo, outra meta-análise, incluindo 31 estudos, também encontrou um risco 78% maior de DHEG em gestantes com deficiência de Vit.D (AGHAJAFARI et al., 2013; DÍAZ et al., 2002; HALHALI et al, 2000; TOLAYMAT et al.,1994; FRENKEL et al., 1991). As baixas concentrações de cálcio urinário (hipocalciúria) em mulheres com DHEG podem ser decorrentes da absorção intestinal de cálcio reduzida, prejudicada por baixos níveis de Vit.D (HALHALI et al.,1995; AUGUST et al., 1992). Além disso, a DHEG e a deficiência de Vit.D estão associadas direta e indiretamente através de mecanismos biológicos, incluindo disfunção imune, implantação placentária, angiogênese anormal, inflamação excessiva e hipertensão (BODNAR et al., 2007).

A DHEG é basicamente caracterizada pelo aparecimento da tríade sintomática (hipertensão, edema e proteinúria) em gestante anteriormente

normotensa, após a 20ª semana de gestação. Define-se hipertensão arterial quando a pressão arterial sistólica atinge valores  $\geq 140\text{mmHg}$  e/ou a pressão arterial diastólica valores  $\geq 90\text{mmHg}$ , em duas medidas com intervalo de pelo menos quatro horas. Define-se proteinúria como a excreção urinária de pelo 300mg em urina colhida durante 24 horas ou uma + ( $\geq 30\text{ mg/dL}$ ) em amostra de urina. A coleta não precisa ser de 24 horas, pode ser substituída por 12 horas ou 6 horas e os resultados multiplicados por 2 e 4 respectivamente, facilitando e agilizando o resultado (ACOG, 2013).

## 2.6 CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE VIT.D E DMG

Altos índices de sobrepeso e obesidade na população em geral contribuem para um aumento da prevalência de DMG. Gestantes com DMG podem ter mais intercorrências durante a gestação e posteriormente maior risco para desenvolver diabetes mellitus tipo 2. Estudos recentes têm relacionado a hipovitaminose D como um fator potencial para desenvolver do DMG, porém não está claro o mecanismo envolvido (BURRIS; CAMARGO, 2014).

A deficiência materna de Vit.D no início da gravidez tem sido associada a um risco elevado de DMG (FARRANT et al, 2009; ZHANG et al., 2008). Uma meta-análise recente de 31 estudos observacionais verificou que baixos níveis de Vit.D aumentaram o risco de diabetes gestacional em 49% (AGHAJAFARI et al., 2013). Resultados semelhantes foram encontrados em outra meta-análise de 24 estudos observacionais (WEI et al., 2013). O controle inadequado da glicemia da gestante portadora de DMG no início da gestação pode estar associado a hipovitaminose D materna e ao baixo conteúdo mineral ósseo do recém-nato (NAMGUNG; TSANG, 2003).

A DMG é a intolerância à glicose que começa ou é diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez. O rastreamento e diagnóstico da DMG deve ser universal e realizado através da glicemia de jejum na primeira consulta de pré-natal, associada a fatores de risco, como: antecedentes familiares (parente de primeiro grau), antecedentes pessoais (idade  $> 25$  anos, hipertensão arterial sistêmica, obesidade e antecedente de intolerância à glicose em gestação prévia), antecedentes obstétricos (perdas gestacionais de repetição, diabetes gestacional,

polidrâmnio, macrosomia, óbito fetal/neonatal sem causa determinada, malformação fetal, hipoglicemia neonatal e síndrome do desconforto respiratório do recém-nato), gravidez atual (excessivo ganho ponderal materno e fetal e polidrâmnio), uso de medicamentos hiperglicemiantes (corticóides, diuréticos tiazídicos, entre outros) e síndrome dos ovários policísticos.

O diagnóstico de DMG se estabelece com os valores de glicemia de jejum entre 92 e 125mg/dL. As gestantes com glicemia de jejum < 92mg/dL são consideradas rastreamento negativo e devem ir para segunda fase, realizada pelo teste oral de sobrecarga com 75g de glicose, com duração de 2 horas (TOTG-2h), entre 24 e 28 semanas de gestação. Os valores de corte são 92, 180 e 153mg/dL, respectivamente para o jejum, uma e duas horas após a sobrecarga glicídica (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014).

## 2.7 CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE VIT.D E HIV POSITIVO

A saúde óssea tornou-se um tema de importância em pacientes infectados pelo HIV, uma vez que a perda óssea induzida pelo uso da terapia antirretroviral (TARV) é significativa. Apesar de dados ainda inconsistentes e de poucos artigos publicados sobre o tema, estudos randomizados sugerem um benefício da suplementação da Vit.D para prevenção da hipovitaminose D induzida pela TARV (HILEMAN et al., 2016).

Estudos têm relatado uma alta prevalência de deficiência de vitamina D entre as mulheres grávidas infectadas pelo HIV (ECKARD et al, 2013; MAVE et al., 2012). Não há dados significativos sobre a concentração sérica materna de Vit.D e baixo peso ao nascer ou em nascimento prematuro de filhos de mulheres HIV+ (MEHTA et al., 2009).

## 2.8 SUPLEMENTAÇÃO DA VIT.D

As principais organizações de saúde mundiais recomendam a suplementação de Vit.D durante a gestação (US DEPARTMENT OF HEALTH, 2009; GODEL et al., 2007). A Academia Norte-americana de Pediatria sugere que os profissionais de saúde monitorem a concentração sérica de Vit.D durante a

gestação, porém há controvérsias em relação aos níveis considerados adequados (o Instituto de Medicina dos Estados Unidos da América considera 20 ng/mL). Embora a maioria dos pesquisadores considere que os níveis ideais sejam  $\geq 30$  ng/mL, sugere-se suplementar entre 1.000 a 1.600 UI/dia (DAWSON-HUGHES et al., 2005). A *Endocrine Society* recomenda que as gestantes devam consumir 1500 a 2000 UI/dia de Vit.D, porém até 4000 UI/dia mostra-se seguro e eficaz (HOLICK et al., 2011). A administração de cada 100 UI de Vit.D elevará o nível sérico de 25(OH)D em cerca de 1,0 ng/mL (entre 0,7 e 1,1 ng/mL) (DAWSON-HUGHES et al., 2010). Entretanto, a dose necessária de Vit.D para prevenir ou tratar deficiência de Vit.D não está estabelecida. Alguns pesquisadores sugerem 1.000 UI/dia, outros 5.000UI/semanais (UTIGER, 1998) ou uma dose única 200.000 UI ou maior (SAHU et al., 2009; YU et al., 2009). A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) recomenda suplementação de Vit.D preferencialmente pela via oral diariamente na dose de 600 UI/dia para gestantes em geral, 600 a 1.000 UI/dia para gestantes de risco com idade entre 14 e 18 anos e 1.500 a 2.000 UI/dia para gestantes de risco com idade superior a 18 anos. Orienta evitar a suplementação semanal ou mensal, pois há a suspeita da placenta possuir a enzima 1-alfa-hidroxilase e, portanto, ter a capacidade de converter 25(OH)D em calcitriol, que é apenas dependente da quantidade do substrato, uma vez que não há regulação hormonal. (MAEDA et al., 2014) (TABELA 3).



TABELA 3 – RECOMENDAÇÃO DE SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D SEGUNDO AS ORGANIZAÇÕES DE SAÚDE

ORGANIZAÇÃO	RECOMENDAÇÃO/DOSE
<b>Institute of Medicine, USA (2010)</b>	600 UI/d Geral
<b>National Institute of Health and Care Excellence – NICE Reino Unido (2012)</b>	400 UI/d Geral 1000 UI/d Alto risco
<b>Royal College of Obstetricians and Gynecologists – RCOG, Reino Unido (2014)</b>	
<b>American College of Obstetrics and Gynecologists – ACOG (2015)</b>	400 UI/d Geral 1000 a 2000 UI/d Alto risco
<b>Endocrine Society – USA (2011)</b>	600 UI/d Geral 1500 a 2000 UI/d para manter 25OHD > 30 ng/mL
<b>Canadian Paediatric Society (2012)</b>	2000 UI/d Geral
<b>Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM (2014)</b>	600 UI/d Geral 600 a 1000 UI/d Alto risco de 14 a 18 anos 1500 a 2000 UI/d Alto risco com mais de 18 anos

FONTE: Elaborado pelo autor.

## 2.9 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Há possibilidade de ocorrerem interações medicamentosas com o uso de antiácidos com magnésio, podendo ocasionar hipermagnesemia, especialmente na presença de insuficiência renal crônica. O uso concomitante de Vit.D com análogos, especialmente calcifediol, pode aumentar o potencial tóxico. Preparações com cálcio em doses elevadas ou diuréticos tiazídicos aumentam o risco de hipercalcemia. Preparações com altas doses de fósforo também aumentam o potencial de hiperfosfatemia. Alguns antiepiléticos, anticonvulsivantes e barbitúricos podem acelerar a metabolização da vitamina D<sub>3</sub>, reduzindo a sua eficácia (DE-REGIL et al., 2016).

## 2.10 TOXICIDADE DA VIT.D

A intoxicação por Vit.D é um evento muito raro. Somente ocorre a partir de doses superiores a 10.000 unidades internacionais (UI)/dia por um longo período, mais de cinco meses de uso diário ou dose única de 300.000 UI ou mais, atingindo uma concentração sérica de 25(OH)D superior a 150 ng/mL, segundo Lee et al. (2008), e 200 ng/mL, segundo Gallagher (2013). A Vit.D em excesso pode ocasionar sintomas como boca seca, náuseas, vômitos, desidratação, perda de apetite, anorexia, dor abdominal, obstipação, poliúria, polidipsia, fadiga, sensação de fraqueza, perda de peso, dor muscular, prurido, cefaléia e formação de cálculos renais, devido a hipercalcemia e hipercalciúria, diabetes insipidus nefrogênico, insuficiência renal aguda e crônica. O efeito colateral mais importante é a hipercalcemia, que quando observado laboratorialmente sugere intoxicação (BELL et al., 2013). Estudos em animais sugeriram potencial teratogênico induzido pela Vit.D, tais como: atraso na ossificação e hipoplasia crânio-facial (ARIYUKI, 1987; CHAN et al., 1979; FRIEDMAN; MILLS, 1969; ORNOY et al., 1968). No entanto, existem limitações para extrapolar esses resultados em humanos. Em geral, os estudos demonstram que, se a Vit.D materna estiver dentro da normalidade, não deve haver complicações fetais (ROTH, 2011).

### **3 OBJETIVOS**

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

- ✓ Determinar as concentrações séricas de Vitamina D em gestantes de Curitiba e região metropolitana, atendidas em hospitais terciários.

#### **3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

- ✓ Avaliar se há diferença entre as concentrações séricas de Vitamina D em gestantes no período de verão e de inverno.
- ✓ Avaliar a prevalência geral de hipovitaminose de Vitamina D em gestantes de alto risco e baixo risco no período de verão e de inverno.
- ✓ Avaliar a influência de fatores socioeconômicos nas concentrações séricas de Vitamina D em gestantes.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 APROVAÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi aprovado pela comissão científica do Departamento de Tocoginecologia do Complexo Hospital de Clínicas em reunião departamental e na sequência pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas – Paraná – UFPR, sob o número 48182015.1.0000.0096 (ANEXO 1), e pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – Paraná – HUEC, sob o número 48182015.1.3001.0103 (ANEXO 2). Todas as participantes, antes de qualquer procedimento do estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A).

### 4.2 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

Este estudo tem delineamento transversal analítico.

O cálculo amostral foi baseado no número de nascimentos de Curitiba e região metropolitana no ano de 2015, segundo dados da Secretária da Saúde – Estado do Paraná (SESA – PR). Para se atingir nível de confiança de 95%, o tamanho da amostra recomendado foi de 382 indivíduos. No total, foram incluídas no presente estudo 520 gestantes.

As gestantes foram incluídas no ano de 2016. Com a finalidade de se estudar a influência sazonal, a amostragem foi feita separadamente no período correspondente ao verão (meses de janeiro a março) e período de inverno (meses de julho e agosto), sendo as amostras de sangue coletadas 4 semanas após o início das estações, dado que o tempo de meia vida de Vit.D é de aproximadamente 15 dias (JONES, 2008). Todas as pacientes eram usuárias do Sistema Público de Saúde (SUS) e estavam sendo acompanhadas nos ambulatórios de pré-natal do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, que se caracterizam como hospitais de atendimento terciário.

As gestantes selecionadas foram divididas em dois grupos: baixo risco e alto risco. Foram definidas como baixo risco gestantes que, no momento da entrevista,

não apresentavam doenças associadas. Foram consideradas de alto risco aquelas que, no momento da entrevista, apresentavam doenças como DHEG, DMG e HIV+.

Critérios de inclusão:

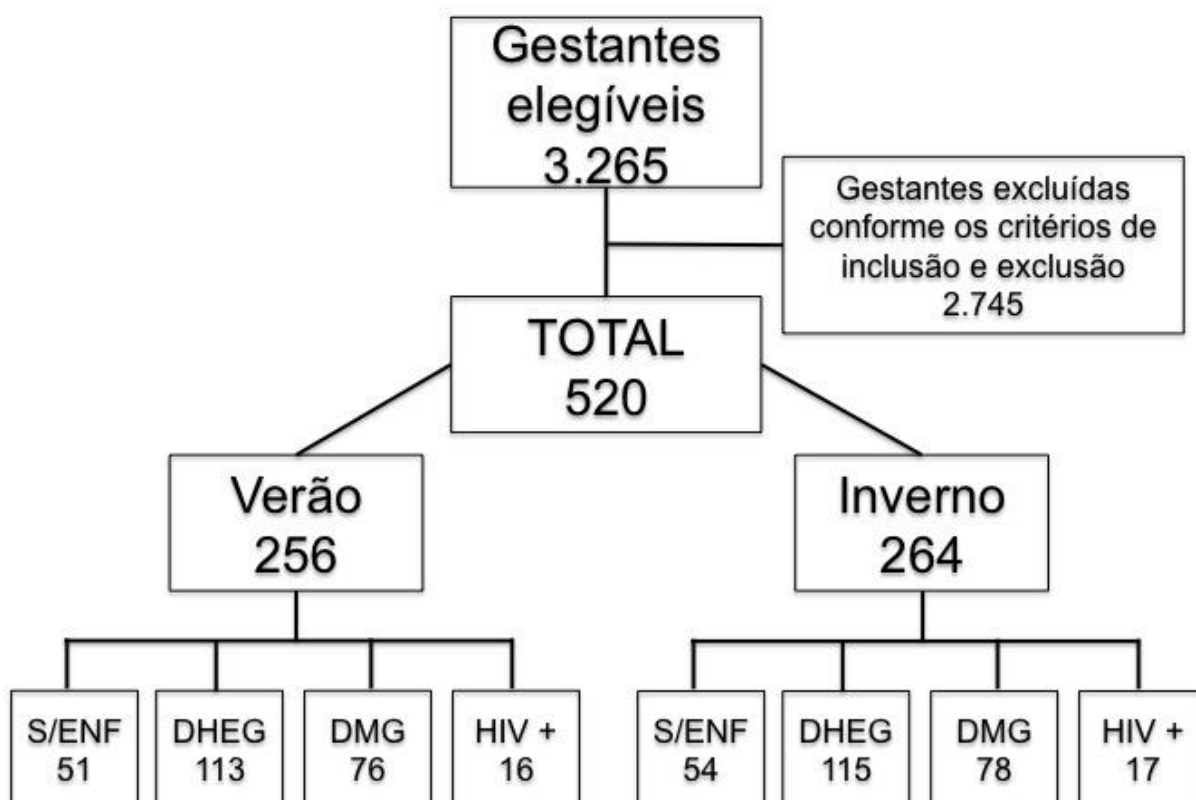
Gestantes entre 18 a 40 anos, brasileiras, residentes em Curitiba e região metropolitana, gestações únicas e com o termo de consentimento livre e esclarecido assinado.

Critérios de exclusão:

Gestantes que faziam suplementação de Vit.D, usuárias de medicamentos anticonvulsivantes, glicocorticóides e/ou portadoras de outras doenças associadas.

Foram convidadas a participar do estudo 3.265 gestantes, das quais 2.745 foram excluídas, conforme os critérios de inclusão e exclusão. Assim, foram selecionadas 520 gestantes, as quais foram divididas em 2 grupos: verão (256 gestantes) e inverno (264 gestantes). Esses dois grupos foram subdivididos em: grupo de baixo risco, sem enfermidades, composto de 105 gestantes (20,2%); e alto risco, com enfermidades, composto de 415 gestantes (79,8%). O grupo do verão foi composto de: 51 gestantes sem enfermidades, 113 gestantes com DHEG, 76 gestantes com DMG e 16 gestantes HIV+. O grupo do inverno foi composto de: 54 gestantes sem enfermidades, 115 gestantes com DHEG, 78 gestantes com DMG e 17 gestantes HIV+ (FIGURA 3).

FIGURA 3 – FLUXOGRAMA DAS GESTANTES INCLUÍDAS NO ESTUDO



S/ENF: Sem enfermidades

DHEG: Doença hipertensiva específica da gestação

DMG: Diabetes mellitus gestacional

HIV+: Soropositivas ao vírus da imunodeficiência humana

Adicionalmente, foi aplicado um questionário elaborado pelos pesquisadores, no qual foram coletados dados sociodemográficos, epidemiológicos e clínicos através de entrevista, informações do prontuário médico hospitalar e informações da carteira de pré-natal.



### 4.3 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

#### 4.3.1 Entrevista e coleta de dados

A entrevista foi realizada, com duração média de 15 minutos, conduzida pelos pesquisadores, através de questionário contendo dados sociodemográficos, epidemiológicos e clínicos, tais como: idade, grau de escolaridade, renda mensal familiar, etnia (autodeclarada), tipo de pele (de acordo com a Classificação de Fitzpatrick) avaliada pelos pesquisadores, menarca, paridade, data da última menstruação, idade gestacional cronológica, idade gestacional com base na ultrassonografia e hábitos de vida (tabagismo, etilismo, sedentarismo), peso no início do pré-natal, altura, índice de massa corporal (IMC) no início da gestação, ganho ponderal, peso atual, IMC atual e uso de medicamentos (APÊNDICE B).

#### 4.3.2 Coleta das amostras de sangue

Após a entrevista, foi realizada a coleta de amostra de sangue venoso da paciente. As coletas foram realizadas no período da manhã, por coletadora profissional. Foram coletados 5 mL de sangue de cada paciente, em sistema agulha a vácuo, em sua maioria, ou seringa com agulha, de acordo com as características de veia das pacientes. O material necessário para dosagem da Vit.D é o soro. Para isso, foi utilizado o tubo Gel BD Vacutainer® STT® II Advance® contendo ativador de coágulo jateado na parede do tubo, que acelera o processo de coagulação, e gel separador para obtenção de soro com a mais alta qualidade. As amostras foram mantidas entre 2 a 8°C e protegidas da luz após a coleta e durante o transporte. No laboratório, foi realizada a centrifugação por 15 minutos a 3000 RPM para separação do soro. Todas as amostras de sangue coletadas foram analisadas no mesmo dia da coleta (ANEXO 3).

#### 4.3.3 Determinação das concentrações séricas de Vit.D

Após a separação do soro, foram realizadas as dosagens no mesmo dia pelo método de quimioluminescência com micropartículas no equipamento *Architect i2000SR* (Abbott, Illinois, USA). Todos os exames foram analisados no mesmo

laboratório, LANAC – Laboratório de Análises Clínicas, o qual participa de testes de proficiência do Programa Nacional de Controle de Qualidade da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, com nota excelente desde 1992. Mantém a certificação ISO 9001 atualizada desde 2004, renovada em 2016 na nova versão 9001:2015, e desde 2013 possui a acreditação DICQ – Sistema Nacional de Acreditação, instituição integrada à Sociedade Brasileira de Análises Clínicas.

Foram utilizados os critérios da *Endocrine Society* para análise da Vit.D, tendo como referência de suficiência de Vit.D valores  $\geq 30$  ng/mL ou  $\geq 75$  nmol/L, insuficiência valores entre 20 e  $< 30$  ng/mL ou entre 50 nmol/L e  $< 75$  nmol/L e deficiência valores  $< 20$  ng/mL ou  $< 50$  nmol/L (HOLICK et al., 2011).

#### 4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram planilhados com auxílio do programa *Microsoft Excel*.

Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, desvios padrões, medianas, valores mínimos e máximos. Para variáveis qualitativas foram apresentadas frequências e percentuais. A condição de normalidade de variáveis quantitativas foi avaliada pelo Teste de Kolmogorov-Smirnov. Para a comparação de dois grupos em relação a variáveis quantitativas foi usado o teste t de Student para amostras independentes. Mais de dois grupos foram comparados usando-se o modelo de análise da variância (ANOVA) com um fator e o teste LSD (least significant difference) para as comparações múltiplas.

Em relação a variáveis qualitativas, as comparações foram realizadas considerando-se o teste de Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Valores de  $p \leq 0,05$  indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional *Stata v.13.1*.(Texas,EUA).

## **5      RESULTADOS**

## 5 RESULTADOS

### 5.1 DADOS GERAIS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E DEMOGRÁFICOS DAS GESTANTES INCLUÍDAS NO ESTUDO

Das 520 gestantes, foram selecionadas 256 no verão e 264 no inverno. A idade média foi de  $29,5 \pm 6,1$  anos, 57,8% das gestantes apresentaram ensino médio completo, 57,6% renda familiar mensal de 1 a 3 salários mínimos, 52,1% se autodeclararam da etnia branca e conforme avaliação realizada na entrevista pelos pesquisadores constatou-se em 45,5% das gestantes o tipo de pele tipo II segundo classificação de Fitzpatrick. O sedentarismo foi observado em 85,5% das gestantes, 92,9% não eram tabagistas e 99,3% não eram etilistas.

A idade média da menacme foi de  $12,6 \pm 1,6$  anos, a idade gestacional cronológica média foi de  $32,0 \pm 6,4$  semanas, a idade gestacional ultrassonográfica média foi de  $32,1 \pm 6,4$  semanas. A maioria apresentou sobrepeso no início da gestação com IMC médio de  $28,6 \pm 6,7 \text{ kg/m}^2$  e ganho ponderal até a data da coleta de dados e amostra de sangue de  $8,2 \pm 6,8$  quilogramas. O IMC médio na data de coleta das amostras foi de  $30,3 \pm 5,9 \text{ kg/m}^2$ . Esses dados estão descritos nas tabelas 4 e 5.

TABELA 4 – DADOS GERAIS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E DEMOGRÁFICOS DAS GESTANTES INCLUÍDAS NO ESTUDO EM PORCENTAGENS

	n	%
<b>N total de gestantes</b>	520	100
Verão	256	49,2
Inverno	264	50,7
<b>Nacionalidade</b>		
Brasileira	520	100
<b>Grau de escolaridade</b>		
Fundamental	170	32,6
Médio	301	57,8
Superior	49	9,4
<b>Renda mensal</b>		
Até 1 salário	170	32,6
1 a 3 salários	300	57,6
Acima de 3 salários	50	9,6
<b>Etnia</b>		
Branca	271	52,1
Parda	234	45,0
Negra	15	2,8
<b>Tipos de pele</b>		
I	34	6,5
II	237	45,5
III	132	25,3
IV	58	11,1
V	44	8,4
VI	15	2,8
<b>Paridade</b>		
Primípara	113	21,7
Múltipara	407	78,2
<b>Condições e hábitos de vida</b>		
Tabagismo	37	7,1
Etilismo	4	0,7
Sedentarismo	445	85,5

n=número de gestantes

TABELA 5 – DADOS GERAIS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E DEMOGRÁFICOS DAS GESTANTES INCLUÍDAS NO ESTUDO EM DESVIOS PADRÃO

	MÉDIA	DP
<b>Idade materna média (anos)</b>	29,5	± 6,1
<b>Menarca (anos)</b>	12,6	± 1,6
<b>Paridade (número de gestações)</b>	2,6	± 1,4
<b>Idade gestacional (USG)</b>	32,1	± 6,4
<b>Idade gestacional (Crono)</b>	32,0	± 6,4
<b>Peso no início da gestação (kg)</b>	70,0	± 16,1
<b>IMC no início da gestação (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,6	± 6,7
<b>Peso atual (kg)</b>	78,3	± 16,0
<b>IMC atual (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30,3	± 5,9
<b>Ganho ponderal (kg)</b>	8,2	± 6,8
<b>Ganho ponderal do IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	3,2	± 2,6

## 5.2 DADOS GERAIS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E DEMOGRÁFICOS ESPECÍFICOS A CADA SUBGRUPO DO ESTUDO

Referente a gestantes com enfermidades, a DHEG foi mais prevalente tanto no verão quanto no inverno. Não houve variação significativa referente à idade materna. Somente no subgrupo de HIV+ inverno a escolaridade foi menor (maioria com ensino fundamental). No restante dos subgrupos, a escolaridade com ensino médio completo predominou. A renda familiar mensal média de 1 a 3 salários mínimos predominou, exceto no subgrupo HIV+ inverno, em que se observou renda de até 1 salário mínimo. A etnia autodeclarada branca foi observada na maioria, exceto no subgrupo HIV+ verão, em que a mais observada foi a parda. O tipo de pele predominante avaliado pelos pesquisadores foi o tipo II, exceto para o subgrupo HIV+ verão, no qual predominou o tipo III.

O subgrupo HIV+ inverno apresentou a menarca com  $13,6 \pm 1,7$  anos, mais tarde em comparação aos demais subgrupos.

A maioria das gestantes era multípara, com idade gestacional cronológica e ultrassonográficas médias de  $32,0 \pm 6,4$  semanas e  $32,1 \pm 6,4$  semanas, respectivamente.

O sedentarismo predominou em todos os subgrupos.

As gestantes dos subgrupos sem enfermidades e HIV+ engravidaram com IMC dentro da normalidade. As gestantes dos subgrupos DHEG e DMG engravidaram com sobrepeso.

As gestantes do subgrupo HIV+ apresentaram pequenas diferenças em relação aos outros subgrupos. Porém, por se tratar de um grupo pequeno, não houve variação estatisticamente significativa. Estes dados estão descritos no quadro 1.

QUADRO 1 – DADOS GERAIS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E DEMOGRÁFICOS  
ESPECÍFICOS DE CADA SUBGRUPO DO ESTUDO

Continua

	DHEG	DMG	HIV	SEM ENFERMIDADES
	n (%) / média DP	n (%) / média DP	n (%) / média DP	n (%) / média DP
<b>Nº total de gestantes</b>				
Verão	113 (44,1%)	76 (29,7%)	16 (6,3%)	51 (19,9%)
Inverno	115 (43,6%)	78 (29,55%)	17 (6,4%)	54 (20,5%)
<b>Idade materna (anos)</b>				
Verão	29,6 ± 6,0	29,6 ± 6,3	26,7 ± 5,3	28,5 ± 5,8
Inverno	29,7 ± 6,1	29,6 ± 6,3	29,1 ± 7,5	26,7 ± 5,6
<b>Escolaridade</b>				
Verão				
Fundamental	30 (26,5%)	17 (22,4%)	8 (50%)	13 (25,5%)
Médio	73 (64,6%)	50 (64,2%)	8 (50%)	28 (54,9%)
Superior	10 (8,8%)	9 (11,5%)	0 (0%)	10 (19,6%)
Inverno				
Fundamental	43 (37,3%)	34 (43,6%)	9 (52,9%)	16 (29,6%)
Médio	64 (55,6%)	39 (50%)	6 (35,3%)	33 (61,1%)
Superior	8 (6,9%)	5 (6,4%)	2 (11,7%)	5 (9,2%)
<b>Renda mensal</b>				
Verão				
< 1 salário	37 (32,7%)	21 (27,6%)	5 (31,2%)	16 (31,4%)
1-3 salários	67 (59,2%)	48 (63,2%)	10 (62,5%)	27 (52,9%)
≥ 3 salários	8 (7,0%)	7 (9,2%)	1 (6,2%)	8 (15,7%)
Nenhum	1 (0,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Inverno				
< 1 salário	31 (26,9%)	24 (30,1%)	8 (47,0%)	20 (37,0%)
1-3 salários	63 (54,7%)	49 (62,8%)	7 (41,2%)	29 (53,7%)
≥ 3 salários	18 (56,6%)	4 (5,1%)	1 (5,9%)	3 (5,5%)
Nenhum	3 (2,6%)	1 (1,2%)	1 (5,9%)	2 (3,7)
<b>Etnia</b>				
Verão				
Branca	56 (49,5%)	40 (52,6%)	7 (43,7%)	29 (56,8%)
Parda	55 (48,6%)	34 (44,7%)	8 (50%)	21 (41,2%)
Negra	2 (1,7%)	2 (2,6%)	1 (6,2%)	1 (1,9%)
Inverno				
Branca	56 (48,6%)	36 (46,1%)	10 (58,8%)	37 (68,5%)
Parda	54 (46,9%)	41 (52,5%)	5 (29,4%)	16 (29,6%)
Negra	5 (4,3%)	1 (1,3%)	2 (11,7%)	1 (1,8%)
<b>Tipos de Pele</b>				
Verão				
I	3 (2,6%)	1 (1,3%)	3 (18,7%)	8 (15,7%)
II	53 (46,9%)	39 (51,3%)	4 (25%)	21 (41,2%)
III	26 (23,0%)	19 (25,0%)	6 (37,5%)	14 (27,4%)
IV	12 (10,6%)	10 (13,1%)	0 (0%)	6 (11,7%)
V	17 (15,0%)	5 (6,5%)	2 (12,5%)	1 (1,9%)
VI	2 (1,7%)	2 (2,6%)	1 (6,2%)	1 (1,9%)
Inverno				
I	11 (9,5%)	2 (2,6%)	0 (0%)	6 (11,1%)
II	45 (39,1%)	34 (43,5%)	10 (58,8%)	31 (57,4%)
III	32 (27,8%)	22 (28,2%)	2 (11,7%)	11 (20,4%)
IV	14 (12,1%)	11 (14,1%)	2 (11,7%)	3 (5,5%)
V	8 (6,9%)	8 (10,2%)	1 (5,9%)	2 (3,7%)
VI	5 (4,3%)	1 (1,2%)	2 (11,7%)	1 (1,8%)

QUADRO 1 – DADOS GERAIS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E DEMOGRÁFICOS  
ESPECÍFICOS DE CADA SUBGRUPO DO ESTUDO

continuação e conclusão

	DHEG n (%) / média DP	DMG n (%) / média DP	HIV n (%) / média DP	SEM ENFERMIDADES n (%) / média DP
<b>Menarca (anos)</b>				
Verão	12,4 ± 1,4	12,6 ± 1,5	12,4 ± 1,6	12,6 ± 1,4
Inverno	12,5 ± 1,5	12,6 ± 1,5	13,6 ± 1,7	12,6 ± 1,5
<b>Paridade (gestações)</b>				
Verão	2,6 ± 1,4	2,7 ± 1,4	2,7 ± 1,0	2,3 ± 1,3
Inverno	2,7 ± 1,3	2,7 ± 1,4	2,8 ± 1,4	2,3 ± 1,2
<b>Primípara</b>				
Verão	26 (23%)	18 (23,6%)	1 (6,3%)	13 (25,5%)
Inverno	20 (17,3%)	15 (19,2%)	3 (17,6%)	17 (31,5%)
<b>Múltipara</b>				
Verão	87 (76,9%)	58 (76,3%)	15 (93,7%)	38 (74,5%)
Inverno	95 (82,6%)	63 (80,7%)	14 (82,3%)	37 (68,5%)
<b>Idade Gestacional Ultrassonográfica</b>				
Verão	31,5 ± 6,9	31,2 ± 6,7	26,3 ± 9,6	30,6 ± 8,4
Inverno	31,1 ± 6,6	32,2 ± 6,6	31,1 ± 6,8	32,3 ± 4,8
Sem exame USG			1 (3,0%)	
<b>Idade Gestacional Cronológica</b>				
Verão	30,0 ± 7,5	30,3 ± 6,6	27,2 ± 10,3	32,3 ± 7,6
Inverno	30,4 ± 6,0	30,6 ± 7,6	31,1 ± 7,8	33,0 ± 6,1
Não sabem relatar DUM	152 (66%)	80 (52,0%)	4 (12,1%)	56 (53,3%)
<b>Tabagismo</b>				
Verão	1 (0,9%)	3 (3,9%)	2 (12,5%)	3 (5,9%)
Inverno	11 (9,5%)	3 (3,8%)	1 (5,9%)	2 (3,7%)
<b>Etilismo</b>				
Verão	0	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Inverno	1 (0,8%)	1 (1,2%)	1 (5,9%)	0 (0%)
<b>Sedentarismo</b>				
Verão	104 (92%)	67 (88,1%)	15 (93,7%)	42 (82,3%)
Inverno	93 (81%)	70 (89,7%)	14 (82,3%)	40 (74,0%)
<b>Peso inicial</b>				
Verão	76,5 ± 16,9	72,8 ± 18,2	57,8 ± 14,1	64,3 ± 14,0
Inverno	77,3 ± 16,9	75,8 ± 17,1	63,0 ± 14,5	64,6 ± 15,9
<b>IMC inicial</b>				
Verão	28,6 ± 6,6	27,9 ± 6,1	23,5 ± 5,7	24,7 ± 5,0
Inverno	29,9 ± 6,3	30,3 ± 6,8	25,2 ± 5,7	24,5 ± 5,6
<b>Ganho ponderal gestacional</b>				
Verão	8,3 ± 6,7	7,2 ± 6,6	7,9 ± 4,8	8,2 ± 6,5
Inverno	8,1 ± 6,5	7,6 ± 6,8	6,6 ± 5,6	8,6 ± 6,0
<b>Peso atual</b>				
Verão	90,9 ± 19,3	80,1 ± 16,4	65,7 ± 13,0	72,3 ± 14,4
Inverno	81,4 ± 16,4	80,3 ± 15,5	70,0 ± 11,9	73,2 ± 15,4
<b>IMC peso atual</b>				
Verão	32,8 ± 5,6	30,8 ± 5,4	26,7 ± 5,3	27,9 ± 5,1
Inverno	33,1 ± 5,6	33,3 ± 6,1	27,9 ± 4,8	27,8 ± 5,3

Dados avaliados em porcentagens e desvios padrão.



### 5.3 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS MÉDIAS DE VIT.D

#### 5.3.1 CONCENTRAÇÃO SÉRICA MÉDIA DE VIT.D DE TODAS GESTANTES

A concentração sérica média de todas as gestantes do estudo foi de  $22,5 \pm 8,7$  ng/mL (TABELA 6).

TABELA 6 – CONCENTRAÇÃO SÉRICA MÉDIA DE VITAMINA D DE TODAS GESTANTES

Variável	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Vitamina D	520	22,5	21,4	4,5	56,6	8,7

#### 5.3.2 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS MÉDIAS DE VIT.D NOS SUBGRUPOS NO VERÃO E INVERNO

A concentração sérica média de Vit.D nos subgrupos no período do verão e no período do inverno foi:

- DHEG foi de  $25,5 \pm 6,3$  ng/mL no verão e  $18,3 \pm 6,8$  ng/mL no inverno.
- DMG foi de  $26,1 \pm 7,7$  ng/mL no verão e  $17,3 \pm 7,5$  ng/mL no inverno.
- HIV+ foi de  $35,8 \pm 10,4$  ng/mL no verão e  $21,6 \pm 8,7$  ng/mL no inverno.
- No grupo baixo risco, que é o sem enfermidades, foi de  $27,5 \pm 8,5$  ng/mL no verão e  $18,6 \pm 8,4$  ng/mL no inverno (QUADRO 2).

QUADRO 2 – DADOS GERAIS CLÍNICOS

	DHEG	DMG	HIV	SEM ENFERMIDADES
	média DP	média DP	média DP	média DP
<b>Concentração sérica de Vit.D</b>				
Verão	$25,5 \pm 6,3$	$26,1 \pm 7,7$	$35,8 \pm 10,4$	$27,5 \pm 8,5$
Inverno	$18,3 \pm 6,8$	$17,3 \pm 7,5$	$21,6 \pm 8,7$	$18,6 \pm 8,4$

### 5.3.3 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS MÉDIAS DE VIT.D NO VERÃO E NO INVERNO

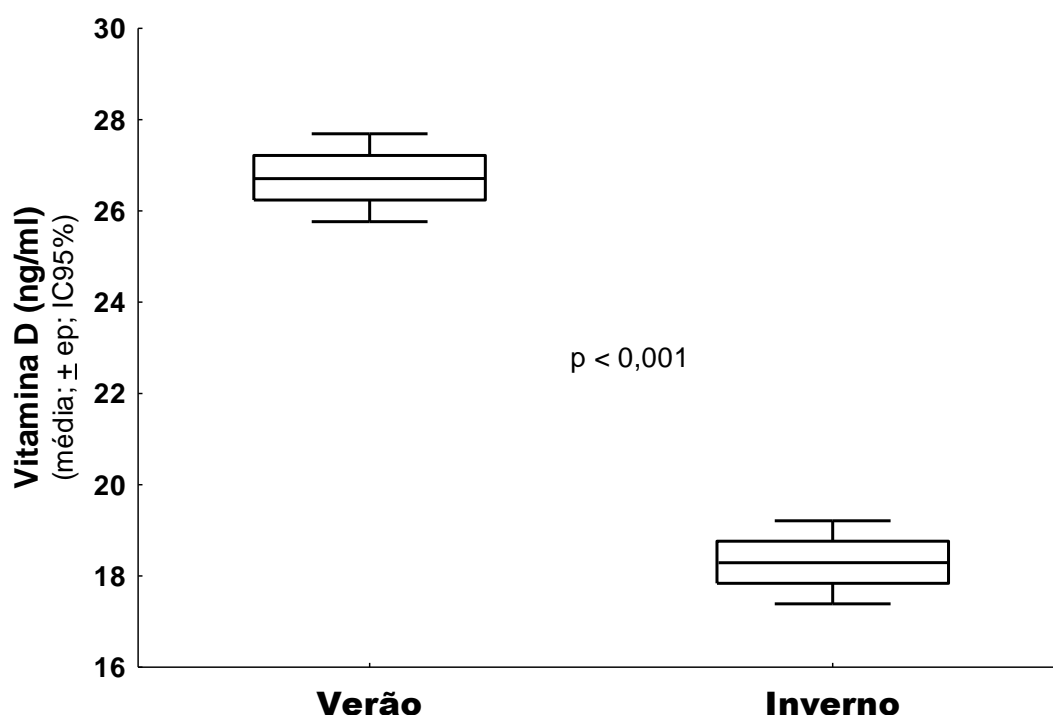
Em relação às concentrações séricas de Vit.D, observou-se uma diferença estatisticamente significativa quando foram comparadas as estações do ano, sendo a média no verão de  $26,7 \pm 7,8$  ng/mL e, no inverno, de  $18,3 \pm 7,5$  ng/mL ( $p > 0,001$ ) (TABELA 7 e GRÁFICO 1).

TABELA 7 – CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE VITAMINA D NAS GESTANTES NO VERÃO E NO INVERNO

Variável	Estação	N	Média	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p*
Vit.D	Verão	256	26,7	8,8	56,6	7,8	<0,001
	Inverno	264	18,3	4,5	51,9	7,5	

\* Teste t de Student para amostras independentes,  $p > 0,05$

GRÁFICO 1 – CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE VITAMINA D NAS GESTANTES NO VERÃO E NO INVERNO



Teste t de Student para amostras independentes; ep: erro padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95% para a média de Vit.D

### 5.3.4 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS MÉDIAS DE VIT.D CONFORME OS SUBGRUPOS DE GESTANTES

Quando foi feita a comparação entre os subgrupos, observou-se que no grupo de pacientes com DMG a média de concentração sérica de Vit.D. foi a mais baixa. Somente quando há comparação com o grupo HIV+ é que apresenta uma variação estatisticamente significativa (TABELA 8 e GRÁFICO 2).

TABELA 8 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES SEM E COM ENFERMIDADES: DHEG, DMG E HIV+

Variável	Grupo	n	Média*	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
Vitamina D	Sem doença	105	22,9	21,8	4,5	47,3	9,5	<0,001
	DHEG	228	21,9 <sup>a</sup>	21,2	6,5	43,7	7,5	
	DMG	154	21,6 <sup>b</sup>	21,2	4,6	51,9	8,7	
	HIV	33	28,5 <sup>c</sup>	27,7	10,1	56,6	11,8	

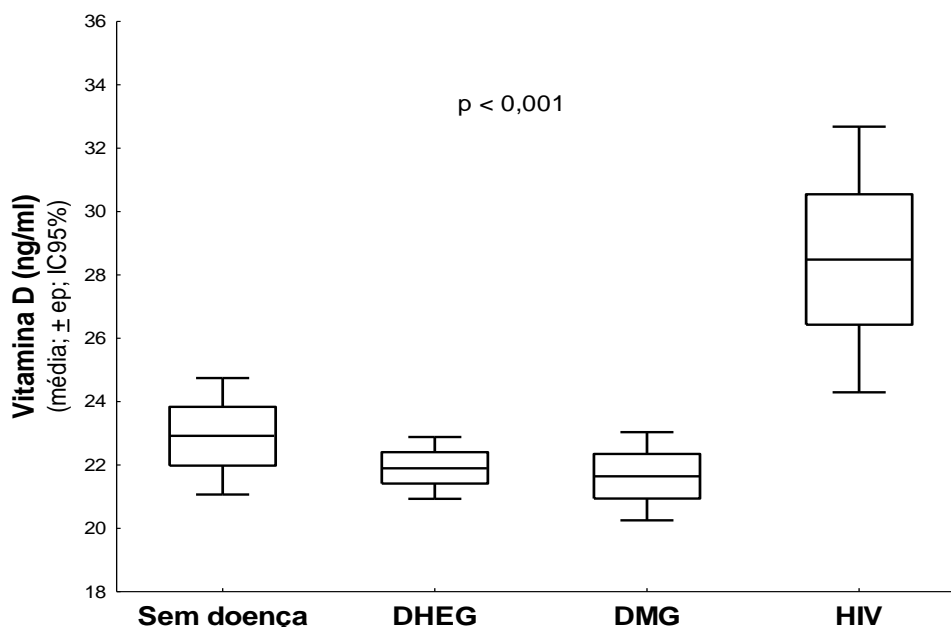
ANOVA com um fator,  $p < 0,05$ ; (\*) grupos com letras diferentes têm diferença significativa

a. Sem doença x DHEG:  $p = 0,326$

b. Sem doença x DMG:  $p = 0,247$

c. Sem doença x HIV:  $p = 0,001$

GRÁFICO 2 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES SEM E COM ENFERMIDADES: DHEG, DMG E HIV+



ANOVA com um fator; ep: erro padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95% para a média de Vit.D

### 5.3.5 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS MÉDIAS DE VIT.D CONFORME ETNIAS E TIPOS DE PELE

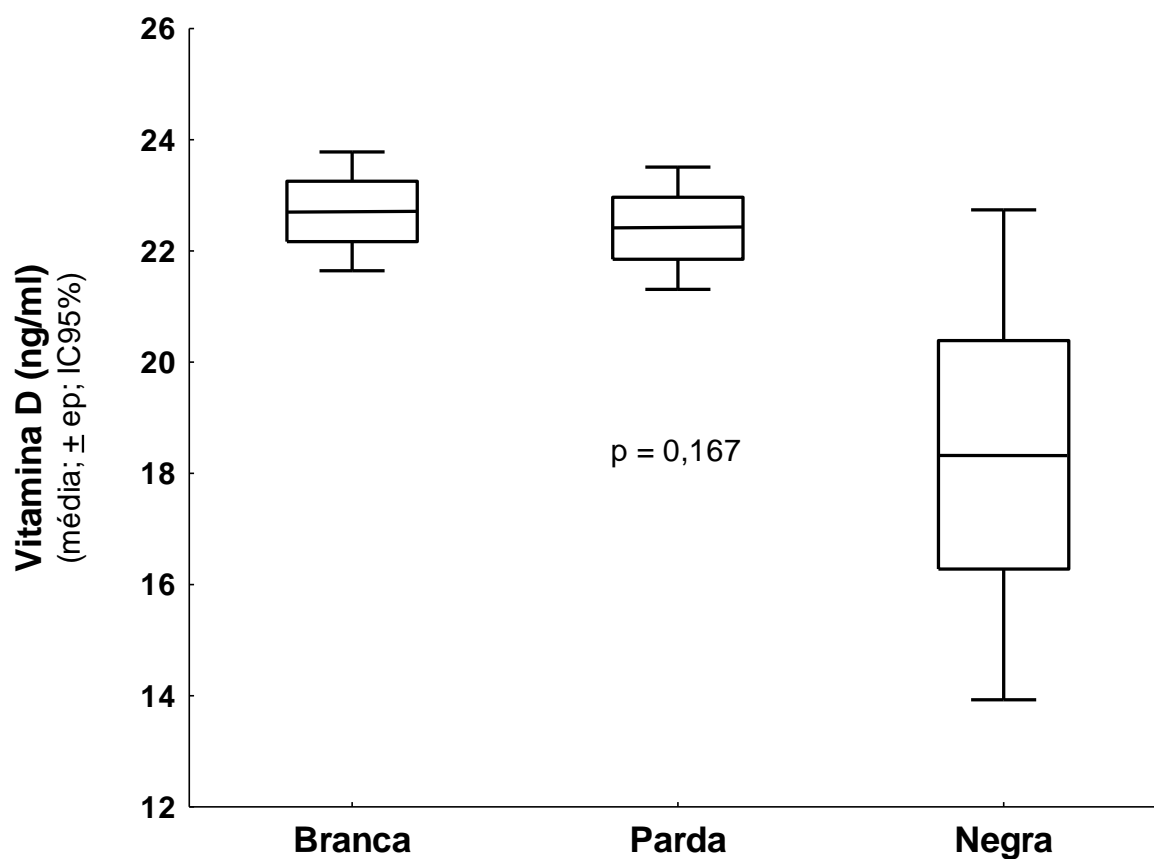
Não houve diferença nas médias de concentrações séricas de Vit.D conforme as diferentes etnias,  $p=0,167$  (TABELA 9 e GRÁFICO 3).

TABELA 9 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES CONFORME A ETNIA

Variável	Etnia	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
Vitamina D	Branca	271	22,7	21,4	4,6	56,6	8,9	0,167
	Parda	234	22,4	21,7	4,8	44,8	8,5	
	Negra	15	18,3	19,6	4,5	32,1	8,0	

ANOVA com um fator,  $p<0,05$

GRÁFICO 3 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES CONFORME A ETNIA



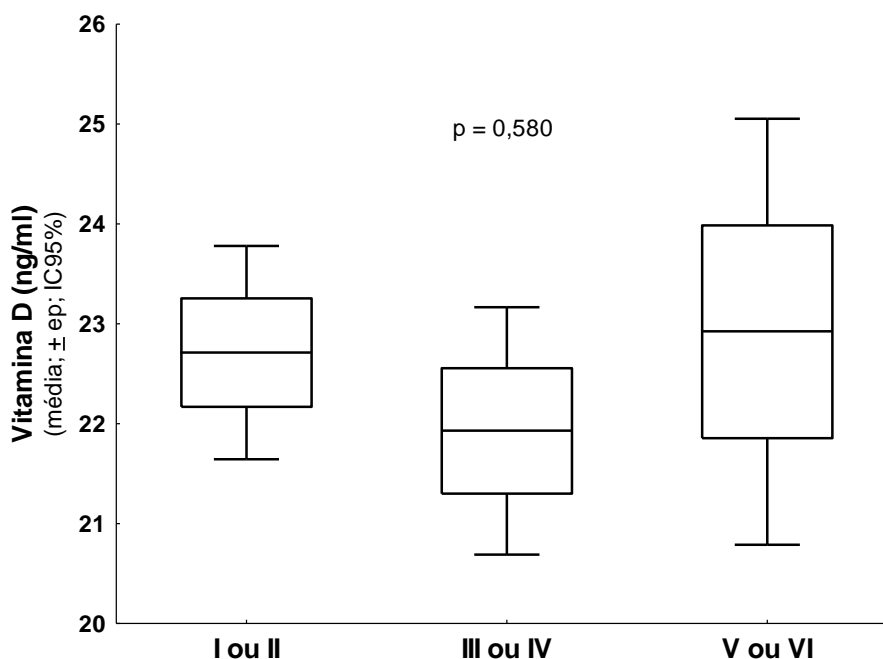
Não foi constatada diferença significativa quando se compararam as médias de concentração sérica de Vit.D de acordo com o tipo de pele,  $p=0,580$  (TABELA 10 e GRÁFICO 4).

TABELA 10 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES CONFORME OS TIPOS DE PELE SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE FITZPATRICK

Variável	Tipo de pele	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
Vitamina D	I ou II	271	22,7	21,4	21,4	4,6	56,6	0,580
	III ou IV	190	21,9	21,2	21,1	4,8	44,8	
	V ou VI	59	22,9	23,1	23,1	4,5	39,2	

ANOVA com um fator,  $p<0,05$ ; diferença significativa entre os grupos com letras diferentes

GRÁFICO 4 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES CONFORME OS TIPOS DE PELE SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE FITZPATRICK



ANOVA com um fator; ep: erro padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95% para a média de Vitamina D

### 5.3.6 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS MÉDIAS DE VIT.D CONFORME A ESCOLARIDADE

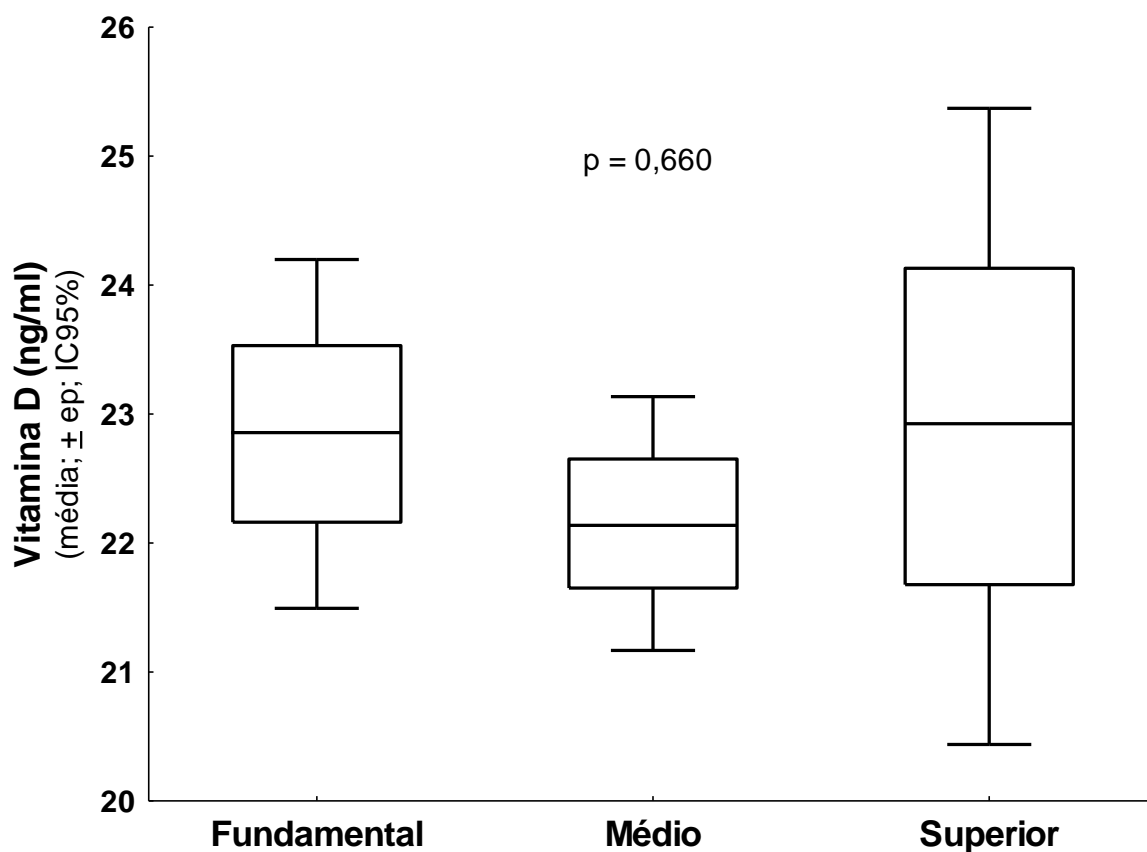
A escolaridade não influenciou no resultado da concentração média de Vit.D da gestantes,  $p=0,660$  (TABELA 11 e GRÁFICO 5).

TABELA 11 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES CONFORME A ESCOLARIDADE

Variável	Escolaridade	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
Vitamina D	Fundamental	170	22,8	21,6	4,5	51,9	8,9	0,660
	Médio	301	22,2	21,1	4,6	56,6	8,7	
	Superior	49	22,9	22,6	7,9	47,3	8,6	

ANOVA com um fator,  $p<0,05$

GRÁFICO 5 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES CONFORME A ESCOLARIDADE



### 5.3.7 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS MÉDIAS DE VIT.D CONFORME A RENDA MENSAL FAMILIAR

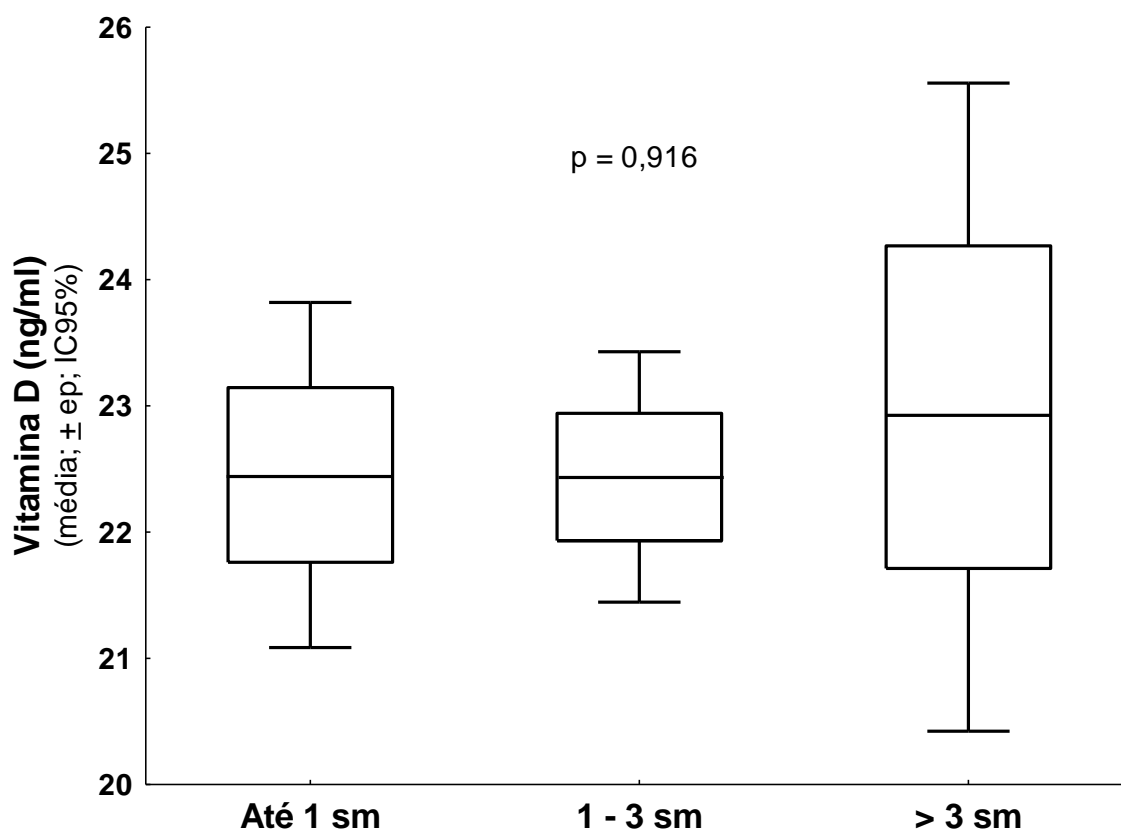
Constatou-se que, renda mensal familiar não influenciou no resultado da concentração média de Vit.D da gestantes,  $p=0,916$ . (TABELA 12 e GRÁFICO 6).

TABELA 12 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES CONFORME A RENDA MENSAL FAMILIAR

Variável	Renda mensal (em salários mínimos)	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
Vitamina D	Até 1	162	22,5	21,7	4,5	44,5	8,8	0,916
	1 a 3	300	22,4	21,1	6,5	56,6	8,7	
	Mais de 3	50	23,0	22,9	7,9	44,8	9,0	

ANOVA com um fator,  $p<0,05$

GRÁFICO 6 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES CONFORME A RENDA MENSAL FAMILIAR



### 5.3.8 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS MÉDIAS DE VIT.D CONFORME A IDADE GESTACIONAL

Não houve diferença significativa na concentração sérica de Vit.D conforme a idade gestacional (TABELA 13).

TABELA 13 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES E IDADE GESTACIONAL

Variável	<b>Idade gestacional (semanas)</b>	n	Média	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Vitamina D	<14	9	27,6	16,2	32,7	6,2
	14 a 28	124	22,3	9,9	44,3	7,7
	> 28	382	22,1	4,5	56,6	9,1



5.3.9 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS MÉDIAS DE VIT.D NAS GESTANTES E IDADE MATERNA

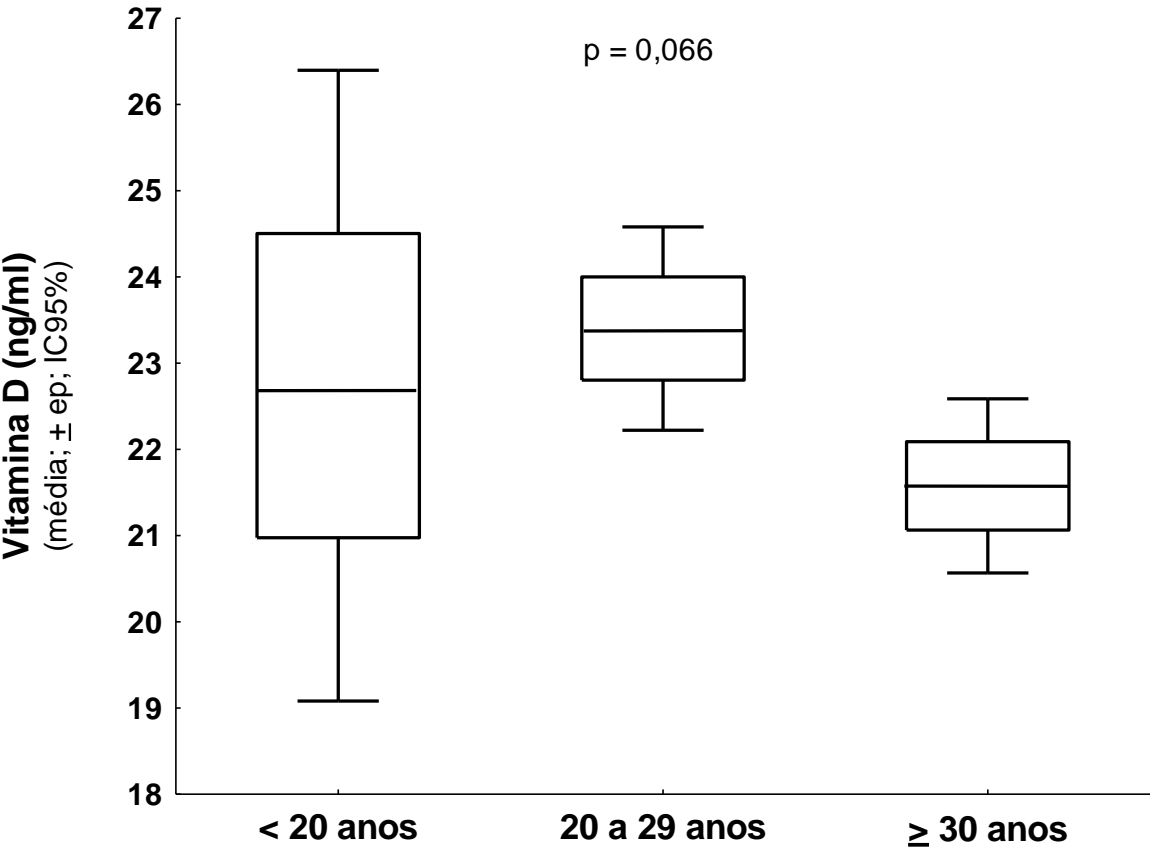
Não se constatou diferença significativa na média de concentração de Vit.D em relação à idade materna,  $p=0,066$  (TABELA 14 e GRÁFICO 7).

TABELA 14 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D NAS GESTANTES E IDADE MATERNA

Variável	Idade materna	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
Vitamina D	< 20 anos	23	22,7	21,8	9,3	40,0	8,5	0,066
	20 a 29 anos	234	23,4	22,2	4,8	56,6	9,2	
	≥ 30 anos	263	21,6	20,9	4,5	51,9	8,3	

ANOVA com um fator,  $p<0,05$

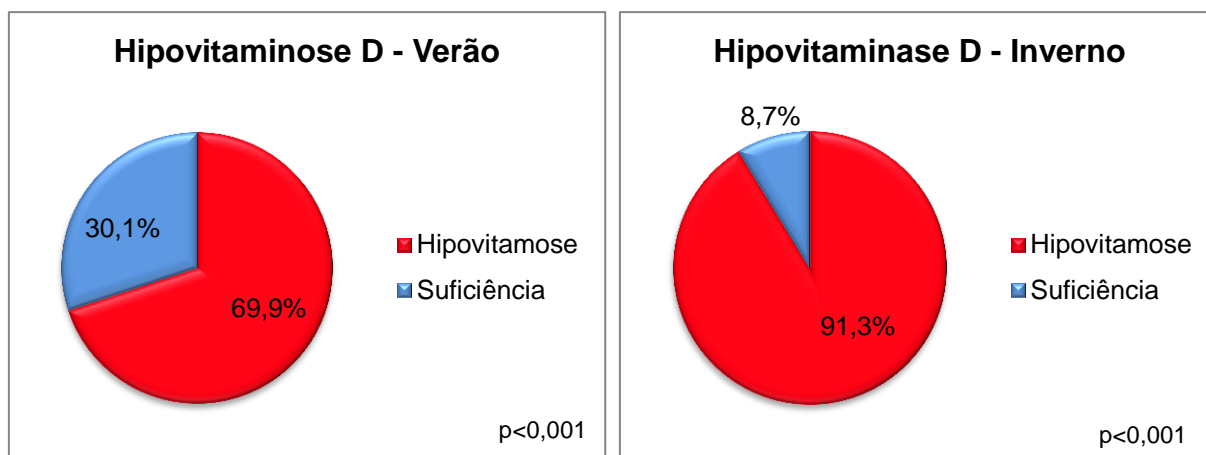
GRÁFICO 7 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VIT.D NAS GESTANTES E IDADE MATERNA



### 5.3.10 PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D NAS GESTANTES NO VERÃO E NO INVERNO

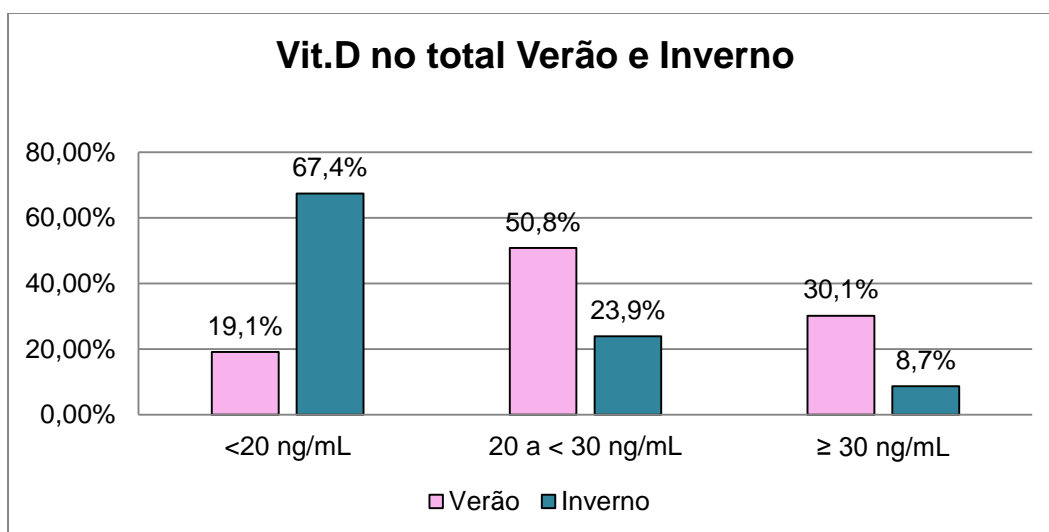
A prevalência geral de hipovitaminose D nas gestantes foi de 69,9% no verão e foi de 91,3% no inverno,  $p < 0,001$  (GRÁFICO 8).

GRÁFICO 8 – PREVALÊNCIA GERAL DE HIPOVITAMINOSE D NAS GESTANTES NO VERÃO E NO INVERNO



A avaliação da concentração sérica de Vit.D nas gestantes demonstrou 19,1% de deficiência, 50,8% de insuficiência e 30,1% de suficiência no verão. No inverno apresentou 67,4% de deficiência, 23,9% de insuficiência e 8,7% de suficiência,  $p < 0,001$  (GRÁFICO 9).

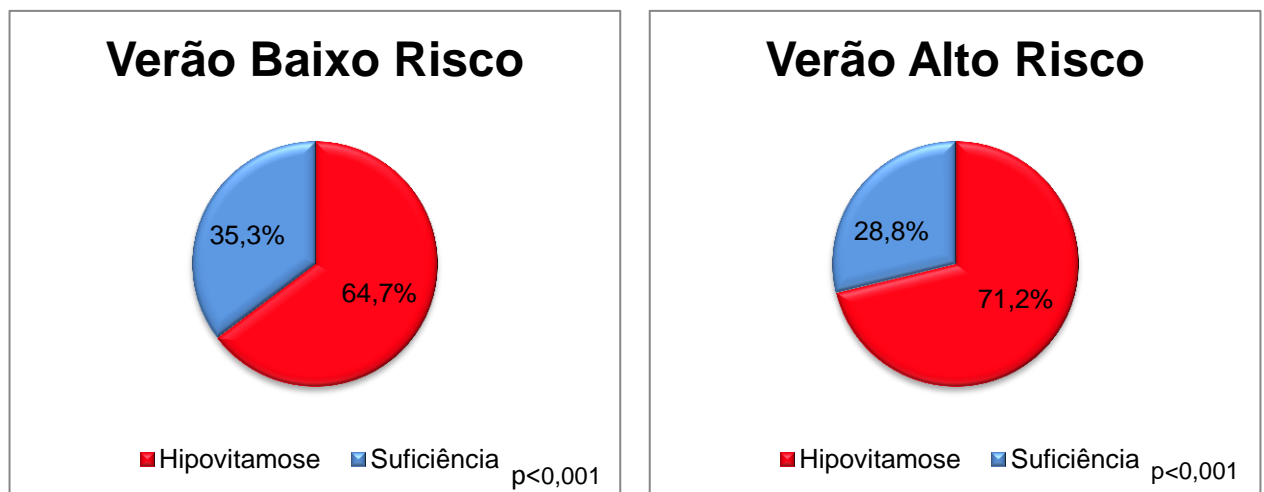
GRÁFICO 9 – CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE VITAMINA D (DEFICIÊNCIA, INSUFICIÊNCIA E SUFICIÊNCIA) NAS GESTANTES NO VERÃO E NO INVERNO



### 5.3.11 PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D NAS GESTANTES DE BAIXO E ALTO RISCO NO VERÃO

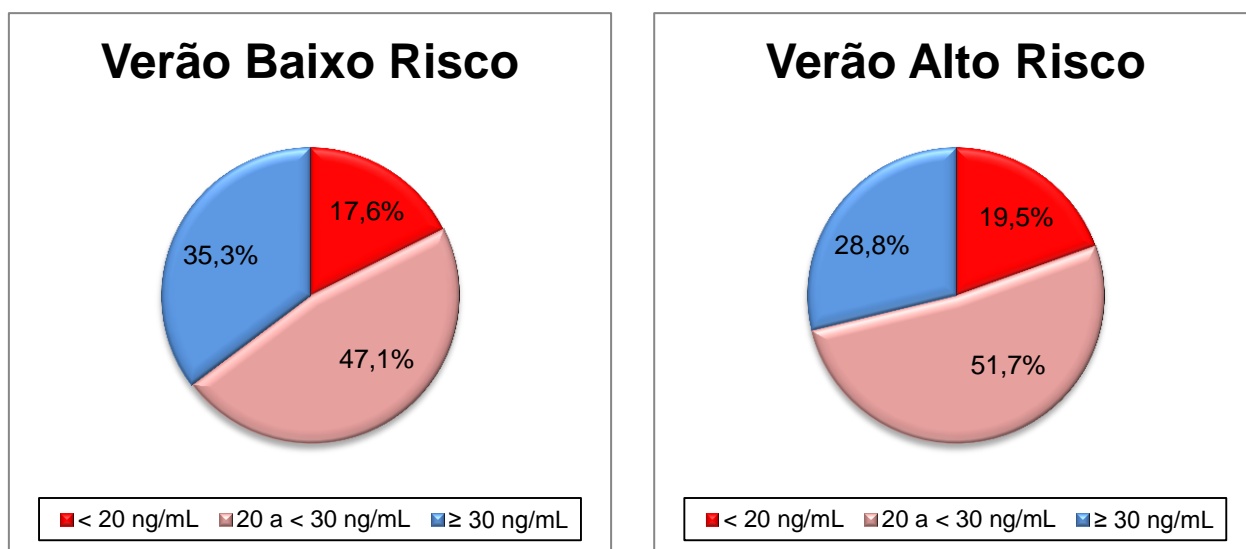
A prevalência de hipovitaminose D nas gestantes de baixo risco foi de 64,7% e nas gestantes de alto risco foi de 71,2% durante o verão,  $p < 0,001$  (GRÁFICO 10).

GRÁFICO 10 – PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D NAS GESTANTES DE BAIXO E ALTO RISCO NO VERÃO



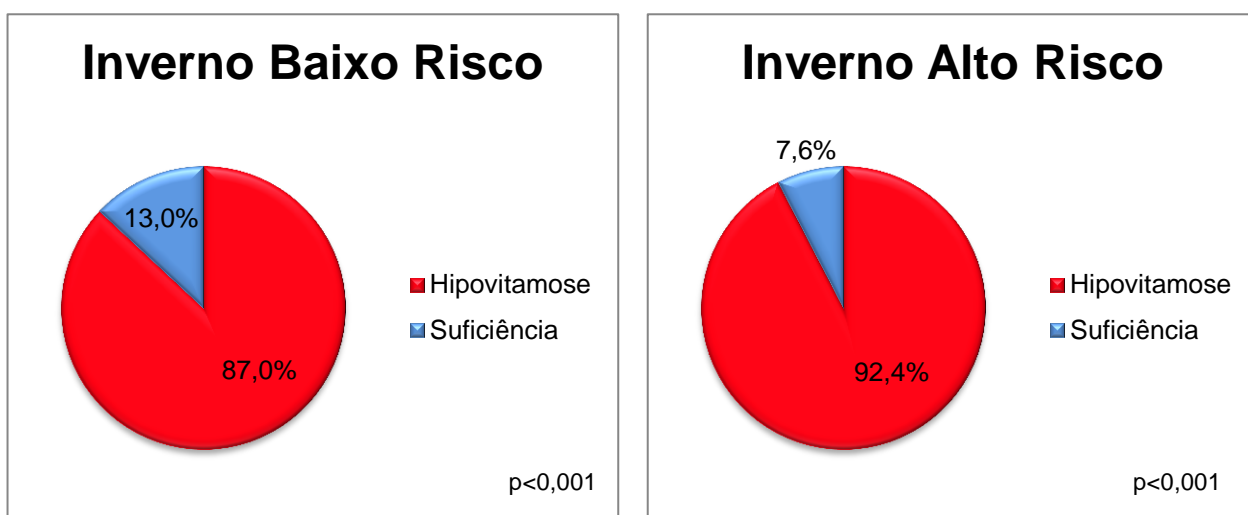
A prevalência de hipovitaminose D nas gestantes de baixo risco foi de 17,6% de deficiência e 47,1% insuficiência. Nas gestantes de alto risco com 19,5% de deficiência e 51,7% de insuficiência durante o verão. A suficiência foi de 35,3% e 28,8%, respectivamente para as gestantes de baixo e alto risco,  $p < 0,001$  (GRÁFICO 11).

GRÁFICO 11 – PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D (DEFICIÊNCIA, INSUFICIÊNCIA E SUFICIÊNCIA) NAS GESTANTES DE BAIXO E ALTO RISCO NO VERÃO



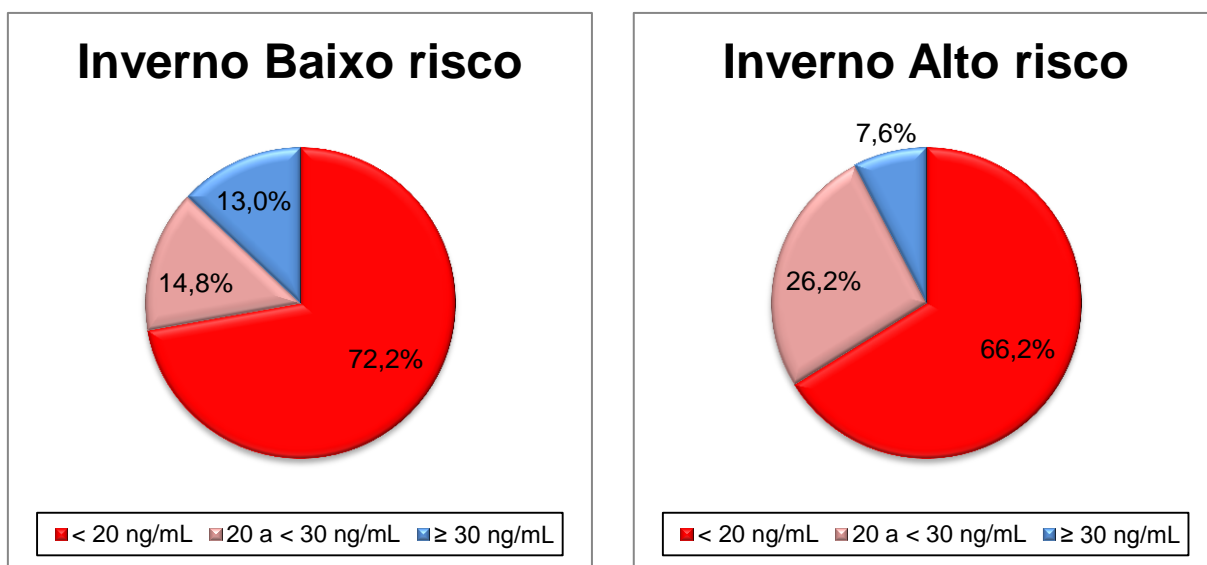
Observou-se diferença significativa, com aumento da prevalência da hipovitaminose D no inverno, nas gestantes de baixo risco foi de 87,0% em comparação às gestantes de alto risco, que foi de 92,4%,  $p<0,001$  (GRÁFICO 12).

GRÁFICO 12 – PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D NAS GESTANTES DE BAIXO E ALTO RISCO NO INVERNO



A prevalência de hipovitaminose D nas gestantes de baixo risco foi de 72,2% de deficiência e 14,8% insuficiência. Nas gestantes de alto risco com 66,2% de deficiência e 26,2% de insuficiência durante o inverno. A suficiência foi de 13,0% e 7,6%, respectivamente para as gestantes de baixo e alto risco,  $p < 0,001$  (GRÁFICO 13).

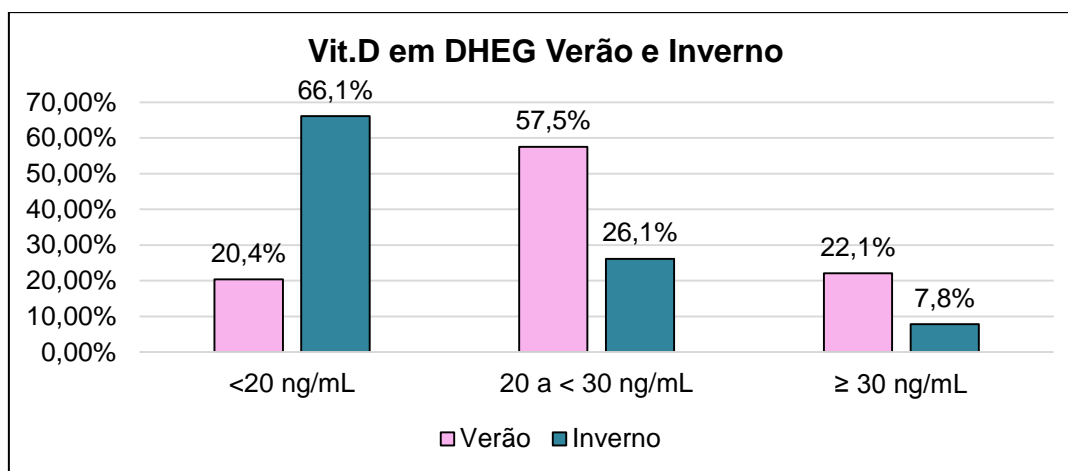
GRÁFICO 13 – PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D (DEFICIÊNCIA, INSUFICIÊNCIA E SUFICIÊNCIA) NAS GESTANTES DE BAIXO E ALTO RISCO NO INVERNO



### 5.3.12 CONCENTRAÇÃO DE VIT.D NAS GESTANTES COM DHEG NO VERÃO E NO INVERNO

As gestantes com DHEG apresentaram 29,4% de deficiência, 57,5% de insuficiência e 22,1% de suficiência no verão. No inverno apresentaram 66,1% de deficiência, 26,1% de insuficiência e 7,8% de suficiência,  $p < 0,001$  (GRÁFICO 14).

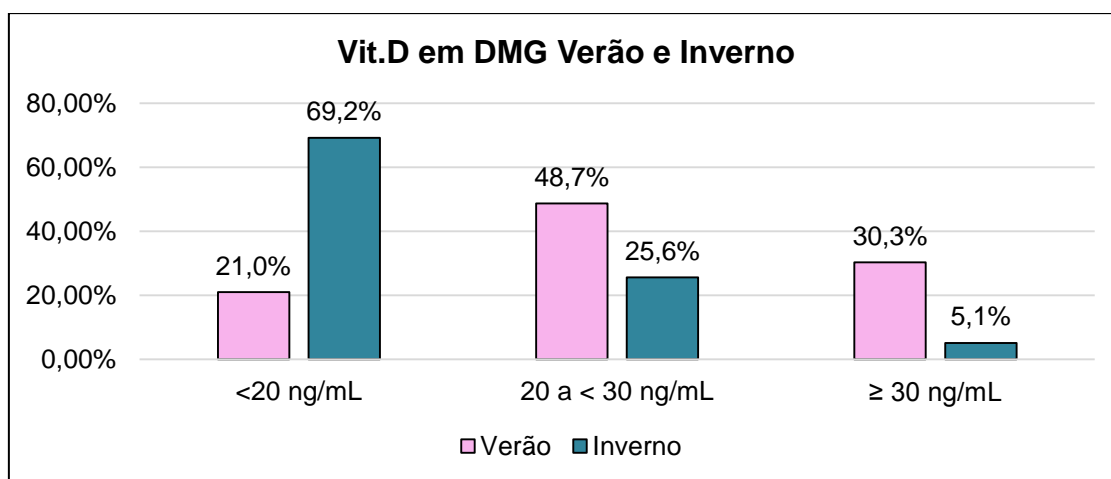
GRÁFICO 14 – CONCENTRAÇÃO DE VITAMINA D (DEFICIÊNCIA, INSUFICIÊNCIA E SUFICIÊNCIA) NAS GESTANTES COM DHEG NO VERÃO E NO INVERNO



### 5.3.13 CONCENTRAÇÃO DE VIT.D NAS GESTANTES COM DMG NO VERÃO E NO INVERNO

As gestantes com DMG apresentaram 21,0% de deficiência, 48,7% de insuficiência e 30,3% de suficiência no verão. No inverno apresentaram 69,2% de deficiência, 25,6% de insuficiência e 5,1% de suficiência,  $p < 0,001$  (GRÁFICO 15).

GRÁFICO 15 – CONCENTRAÇÃO DE VITAMINA D (DEFICIÊNCIA, INSUFICIÊNCIA E SUFICIÊNCIA) NAS GESTANTES COM DMG NO VERÃO E NO INVERNO

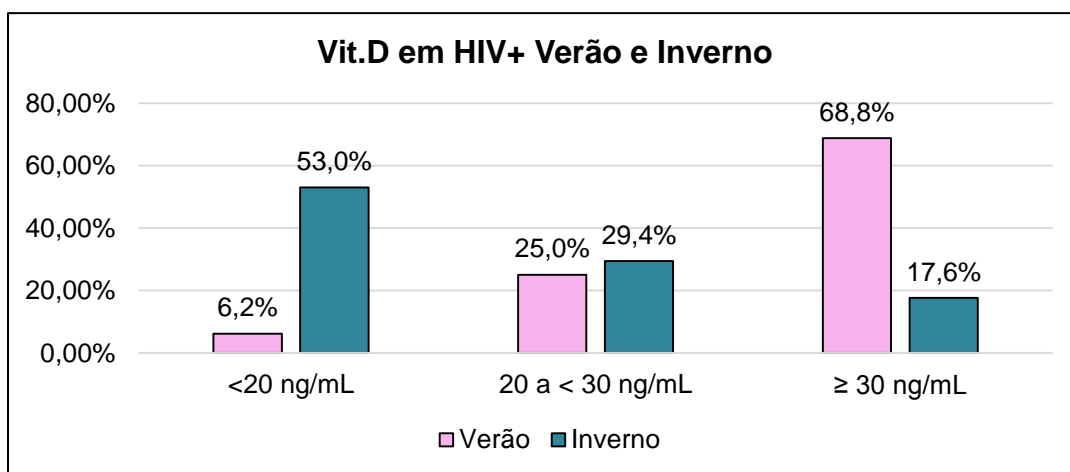




#### 5.3.14 CONCENTRAÇÃO DE VIT.D NAS GESTANTES COM HIV+ NO VERÃO E NO INVERNO

As gestantes com HIV+ apresentaram 6,2% de deficiência, 25,0% de insuficiência e 68,8% de suficiência no verão. No inverno apresentaram 53,0% de deficiência, 29,4% de insuficiência e 17,6% de suficiência,  $p < 0,001$  (GRÁFICO 16).

GRÁFICO 16 – CONCENTRAÇÃO DE VITAMINA D (DEFICIÊNCIA, INSUFICIÊNCIA E SUFICIÊNCIA) NAS GESTANTES COM HIV+ NO VERÃO E NO INVERNO





## 6 DISCUSSÃO

De maneira pioneira no Brasil, este estudo demonstrou alta prevalência de hipovitaminose D nas gestantes atendidas nos ambulatórios de hospitais terciários no sul do país.

Assim, é muito importante este tema como pesquisa, para auxiliar no melhor diagnóstico, orientações e tratamento durante a gestação, a fim de obter melhores resultados na saúde materno-fetal.

Na população geral de Curitiba e região metropolitana, há uma expressiva hipovitaminose D, pois faz parte da rotina diária de várias especialidades médicas o diagnóstico da alta prevalência de hipovitaminose D, o que é bastante discutido entre bioquímicos e médicos, porém não existem trabalhos científicos epidemiológicos representativos. Assim, percebeu-se a necessidade de avaliar a concentração sérica de Vit.D nas gestantes, para verificar se a hipovitaminose D também estaria presente. Segundo Mulligan et al.(2010), a prevalência de hipovitaminose D em gestantes é de 20 a 40%. Os nossos resultados demonstraram uma prevalência de 80,8% na população geral estudada.

Como nosso estudo foi realizado em hospitais terciários de Curitiba, a população atendida é composta de gestantes com enfermidades. Selecionamos as duas enfermidades mais prevalentes durante a gestação: DHEG e DMG. Optou-se também por incluir gestantes HIV+, devido ao fato do tratamento com medicamentos antiretrovirais interferir nos mecanismos de produção e absorção de Vit.D (HILEMAN et al., 2016).

No presente estudo, encontrou-se uma concentração média geral de Vit.D de  $22,5 \pm 8,7$  ng/mL na população estudada, concordando com os resultados de estudos realizados em países asiáticos, tais como: Turquia, Irã, Paquistão, Kuwait, Índia e China (PALACIOS; GONZALES, 2014).

A variação sazonal predispõe a hipovitaminose D, sendo maior no inverno, devido ao fato de que os raios solares estão em um ângulo mais oblíquo e os raios UVB são mais absorvidos pela camada de ozônio. (HOLICK, 2004)

No verão, a concentração sérica média de Vit.D foi de  $26,7 \pm 7,8$  ng/mL e no inverno, de  $18,3 \pm 7,5$  ng/mL.

A prevalência geral de hipovitaminose D nas gestantes foi de 69,9% no verão e foi de 91,3% no inverno ( $p < 0,001$ ).

A prevalência de hipovitaminose D nas gestantes de baixo risco foi de 64,7% e nas gestantes de alto risco foi de 71,2% durante o verão. Observou-se diferença significativa, com aumento da prevalência no inverno: nas gestantes de baixo risco foi de 87,0% e nas gestantes de alto risco foi de 92,4%.

Nosso estudo concorda com a literatura a respeito das diferenças de concentração sérica da Vit.D de acordo com a sazonalidade, confirmando que há uma diminuição da concentração nos meses de inverno (O'RIORDAN et al. 2008; HOLICK et al., 2007; NICOLAIDOU et al., 2006; LEVIS et al., 2005).

Entre os fatores que interferem na concentração sérica da Vit.D estão pigmentação da pele, latitude, estação do ano, sobrepeso e obesidade, envelhecimento, sedentarismo, vestimentas, poluição do ar e uso de protetor solar.

Não encontramos diferença estatisticamente significativa entre as etnias e tipos de pele segundo a classificação de Fitzpatrick, em relação a prevalência de hipovitaminose D. Neste estudo, foi mais prevalente a etnia branca (52,1%) e o tipo de pele tipo II (45,5%). Em relação à pigmentação da pele, sabe-se que, quanto maior a quantidade de melanina, menor é a produção de Vit.D (CLEMENS et al., 1982).

Nas altas (acima de 35°N) e baixas latitudes (abaixo de 35°S), há maior prevalência de hipovitaminose D (SLOKA et al., 2009). Curitiba e região metropolitana localizam-se no primeiro planalto paranaense, na latitude 25°S, na altitude de 934 metros, com clima temperado de acordo com a classificação climática de *Köppen-Geiger*, com média anual de temperatura de 16,5°C, sendo a média no verão de 22°C e no inverno de 12°C. Há poucos dias de sol no ano, comparando-se a Londres e Moscou (Embratur). O Sistema Metereológico do Paraná (SIMEPAR) não pode informar sobre os dias de sol em 2016 devido a problemas técnicos.

Em relação à obesidade, estudos demonstram que indivíduos com sobrepeso e obesos apresentam maior prevalência de hipovitaminose D em comparação a indivíduos de peso normal, devido ao fato de a Vit.D depositar-se no tecido adiposo. Dessa forma, torna-se menos biodisponível e a concentração sérica de Vit. D diminui (ARUNAGH et al., 2003; DRINCIC et al., 2012). Em nosso estudo,

observou-se que a maioria das gestantes encontrava-se com sobrepeso e obesidade na data da coleta da amostra sanguínea, com IMC médio de  $30,3 \pm 5,9$  kg/m<sup>2</sup>.

Outro fator relevante é o envelhecimento. Diversos estudos demonstram que, quanto maior a faixa etária, menor a capacidade de biofotossíntese da Vit.D. Esse fator não se aplica ao presente estudo, pois a média de idade materna foi de  $29,5 \pm 6,1$  anos (GALLAGHER, 2013).

O sedentarismo foi de 85,5%, concordando com a literatura, que demonstra que o sedentarismo está relacionado a maior prevalência de hipovitaminose D, pois indivíduos que realizam atividade física regularmente, possivelmente por uma maior exposição à luz solar, apresentam maiores concentrações séricas de Vit.D (OHTA et al., 2009).

Constatamos que não houve influência do grau de escolaridade em relação à concentração sérica de Vit.D. Mesmo as gestantes com maior grau de instrução apresentaram prevalência semelhante de hipovitaminose D.

Observamos que não houve diferença estatisticamente significativa entre a concentração sérica de Vit.D e a renda mensal familiar.

A concentração sérica de Vit.D não apresentou diferença significativa em relação à idade gestacional e à idade materna. Não foram encontrados dados na literatura médica referente a estes achados.

A DHEG apresenta uma alta morbidade e mortalidade materna, fetal e perinatal (HOLICK; CHEN, 2008; BODNAR et al., 2007; XIONG et al., 1999). A hipovitaminose D associa-se direta e indiretamente, por mecanismos biológicos, à disfunção imunológica, implantação placentária, angiogênese anormal, inflamação excessiva e hipertensão (BODNAR et al., 2007). Neste estudo, o grupo com DHEG apresentou concentração sérica média de Vit.D de  $25,5 \pm 6,3$  ng/mL no verão e de  $18,3 \pm 6,8$  ng/mL no inverno.

Gestantes com DMG são mais propensas a intercorrências durante a gestação e posteriormente um risco aumentado para desenvolver diabetes mellitus tipo 2. Vários fatores estão associados a DMG, como sobrepeso, obesidade, etnia, idade materna avançada e histórico familiar. Atualmente, diversos estudos têm relacionado a hipovitaminose D como um fator de risco para desenvolver DMG, porém sua fisiopatologia ainda não está clara (BURRIS; CAMARGO, 2014).

Na DMG, a concentração sérica média de Vit.D foi de  $26,1 \pm 7,7$  ng/mL no verão e de  $17,3 \pm 7,5$  ng/mL no inverno.

Nas gestantes HIV+, a concentração sérica média de Vit.D foi de  $35,8 \pm 10,4$  ng/mL no verão e de  $21,6 \pm 8,7$  ng/mL no inverno. Observamos que este grupo, embora pequeno, total de 33 gestantes, apresentou pequenas diferenças em relação aos outros subgrupos, porém não havendo variação estatisticamente significativa. Este subgrupo apresentou uma menor renda mensal familiar e menor grau de escolaridade, menor IMC na data da coleta das amostras de sangue, maior porcentagem de sedentarismo e tabagismo. Todas as gestantes estavam em tratamento e monitoramento do HIV, sem suplementação de Vit.D, porém a concentração sérica de Vit.D deste subgrupo foi a melhor, possivelmente devido ao atendimento multidisciplinar com maior frequência e às orientações constantes referentes à alimentação e à correta exposição solar sendo reforçadas e cobradas constantemente.

No Brasil, não faz parte da rotina de exames do pré-natal a avaliação da concentração sérica da Vit.D. Porém, nas regiões em que há prevalência de hipovitaminose D na população em geral, seria prudente avaliar a Vit.D durante a gestação. Devido ao alto índice de hipovitaminose D detectado estatisticamente nas gestantes de Curitiba e região metropolitana, acentuando-se no inverno, justifica-se a verificação da concentração sérica de Vit.D durante o pré-natal. O ideal seria que a mulher que pretende engravidar apresentasse uma concentração sérica de Vit.D suficiente antenatal e, durante a gestação, fossem realizados a avaliação e o monitoramento da concentração sérica de Vit.D. Para prevenir ou tratar a hipovitaminose D, orienta-se exposição solar e alimentação adequada e, se necessário, realizar a suplementação, com o objetivo de evitar complicações materno-fetais, neonatais, na 1ª infância e na idade adulta. A SBEM recomenda suplementação de Vit.D preferencialmente pela via oral diariamente, na dose de 600 UI/dia para população geral de gestantes, dose de 600 a 1.000 UI/dia para gestantes de risco entre 14 e 18 anos e dose de 1.500 a 2.000 UI/dia para gestantes de risco com mais de 18 anos. Orienta-se evitar a suplementação semanal ou mensal (MAEDA et al., 2014). A suplementação de Vit.D durante a gestação pode ser necessária para assegurar concentrações adequadas de Vit.D no leite materno durante a lactação (BUTTE et al., 2002).

É muito raro ocorrer intoxicação por Vit.D, cuidados maiores devem ser tomados quando se utilizam formulações magistrais e em indivíduos com doenças com produção anômala de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  pelos tecidos, como nas doenças granulomatosas em alguns linfomas.

Não há um consenso para a suplementação de Vit.D na gestação, nem a dose ideal a ser suplementada, assim sugere-se realizar a suplementação conforme o resultado do exame laboratorial da concentração sérica de Vit.D. Quando não for possível a realização de exames laboratoriais, reforçar as orientações a respeito da exposição solar e alimentação adequada. Caso o obstetra julgue necessário, suplementar conforme as orientações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, administrando a dose mínima necessária, prevenindo a hipovitaminose D e evitando as possíveis enfermidades relacionadas ao binômio materno-fetal.

Atualmente, o número de estudos de alta qualidade com grandes tamanhos de amostras e resultados, incluindo efeitos adversos, é pequeno, não permitindo tirar conclusões definitivas sobre a suplementação da Vit.D durante a gestação.

Devido ao alto custo para realização deste estudo, e tendo sido realizado com recursos próprios, não foi possível ampliar a amostra de gestantes analisadas.

Houve grande aceitação por parte das pacientes em participar do estudo. Somente uma paciente se recusou, pelo fato de ter coletado sangue para outros exames no dia anterior.

Não houve intercorrências imediatas durante a coleta de sangue e nenhuma paciente entrou em contato telefônico posteriormente relatando intercorrências tardias.

Esse estudo representa a constituição de um banco de dados, para que no futuro possam ser realizadas avaliações retrospectivas de enfermidades relacionadas à hipovitaminose D em gestantes.

## **7 CONCLUSÕES**



## 7 CONCLUSÕES

A concentração sérica média de Vitamina D de todas as gestantes deste estudo foi de  $22,5 \pm 8,7$  ng/mL.

No verão, a concentração sérica média de Vitamina D foi de  $26,7 \pm 7,8$  ng/mL e no inverno de  $18,3 \pm 7,5$  ng/mL.

A prevalência de hipovitaminose D nas gestantes de baixo risco foi de 64,7% e nas gestantes de alto risco foi de 71,2% durante o verão. Observou-se diferença significativa, com aumento da prevalência no inverno: nas gestantes de baixo risco foi de 87,0% e nas gestantes de alto risco foi de 92,4%.

Constatou-se que não houve influência do grau de escolaridade, nem da renda mensal familiar em relação a concentração sérica de Vitamina D.

## REFERÊNCIAS

- ACOG. Executive Summary: Hypertension in Pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**, v. 122, n. 5, p. 1122–1131, 2013.
- AGHAJAFARI, F.; NAGULESAPILLAI, T.; RONKSLEY, P. E.; et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. **Bmj**, v. 346, n. March, p. f1169, 2013.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 37, n. SUPPL.1, p. S81-90, 2014.
- ARIYUKI, F. Growth retardation induced in rat fetuses by maternal fasting and massive doses of ergocalciferol. **The Journal of nutrition**, v. 117, n. 2, p. 342–8, 1987.
- ARUNABH, S.; POLLACK, S.; YEH, J.; ALOIA, J. F. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 88, n. 1, p. 157–161, 2003. Oxford University Press.
- AUGUST, P.; MARCACCIO, B.; GERTNER, J. M.; et al. Abnormal 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in preeclampsia. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 166, n. 4, p. 1295–1299, 1992.
- BALOGH, T. S.; VELASCO, M. V. R.; PEDRIALI, C. A.; KANEKO, T. M.; BABY, A. R. Proteção à radiação ultravioleta: Recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, ago. 2011. Sociedade Brasileira de Dermatologia.
- BELL, D. A.; CROOKE, M. J.; HAY, N.; GLENDENNING, P. Prolonged vitamin D intoxication: Presentation, pathogenesis and progress. **Internal Medicine Journal**, v. 43, n. 10, p. 1148–1150, 2013.
- BENER, A.; ALSAIED, A.; AL-ALI, M.; et al. High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children. **Acta Diabetologica**, v. 46, n. 3, p. 183–189, 2009. Springer Milan.
- BODNAR, L. M.; CATOV, J. M.; SIMHAN, H. N.; et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 92, n. 9, p. 3517–22, 2007.
- BOUILLON, R.; CARMELIET, G.; VERLINDEN, L.; et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. **Endocrine Reviews**, out. 2008. Oxford University Press.
- BURRIS, H. H.; CAMARGO, C. A. Vitamin D and gestational diabetes mellitus. **Current Diabetes Reports**, v. 14, n. 1, 2014.

BUTTE, N.; LOPEZ-ALARACON, M.; GARZA, C. Nutrient adequacy of exclusive breastfeeding for the term infant during the first six months of life. **World Health Organization**, p. 47, 2002.

CARTER, G. D.; BERRY, J. L.; GUNTER, E.; et al. Proficiency testing of 25-Hydroxyvitamin D (25-OHD) assays. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 121, n. 1–2, p. 176–179, 2010.

CHAN, G. M.; BUCHINO, J. J.; MEHLHORN, D.; et al. Effect of vitamin D on pregnant rabbits and their offspring. **Pediatric research**, v. 13, n. 2, p. 121–6, 1979.

CLEMENS, T. L.; HENDERSON, S. L.; ADAMS, J. S.; HOLICK, M. F. INCREASED SKIN PIGMENT REDUCES THE CAPACITY OF SKIN TO SYNTHESISE VITAMIN D3. **The Lancet**, v. 319, n. 8263, p. 74–76, 1982. Elsevier.

CLIFTON-BLIGH, R. J.; MCELDUFF, P.; MCELDUFF, A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 25, n. 6, p. 678–684, 2008. Blackwell Publishing Ltd.

DAWSON-HUGHES, B.; HEANEY, R. P.; HOLICK, M. F.; et al. Estimates of optimal vitamin D status. **Osteoporosis International**, v. 16, n. 7, p. 713–716, 2005.

DAWSON-HUGHES, B.; MITHAL, A.; BONJOUR, J. P.; et al. IOF position statement: Vitamin D recommendations for older adults. **Osteoporosis International**, v. 21, n. 7, p. 1151–1154, 2010.

DE-REGIL, L. M.; PALACIOS, C.; ANSARY, A.; KULIER, R.; PEÑA-ROSAS, J. P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 2, n. 2, p. CD008873, 2012.

DE-REGIL, L. M.; PALACIOS, C.; LOMBARDO, L. K.; PEÑA-ROSAS, J. P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. In: J. P. Peña-Rosas (Org.); **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2016. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

DEPARTMENT OF HEALTH. **Departmental Report 2009: The Health and Personal Social Services Programmes**. 2009.

DÍAZ, L.; ARRANZ, C.; AVILA, E.; et al. Expression and activity of 25-hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -hydroxylase are restricted in cultures of human syncytiotrophoblast cells from preeclamptic pregnancies. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 87, n. 8, p. 3876–3882, 2002. Oxford University Press.

DRINCIC, A. T.; ARMAS, L. A. G.; VAN DIEST, E. E.; HEANEY, R. P. Volumetric Dilution, Rather Than Sequestration Best Explains the Low Vitamin D Status of Obesity. **Obesity**, v. 20, n. 7, p. 1444–1448, 2012. Blackwell Publishing Ltd.

ECKARD, A. R.; LEONG, T.; AVERY, A.; et al. Short communication: High prevalence of vitamin D deficiency in HIV-infected and hiv-uninfected pregnant women. **AIDS research and human retroviruses**, v. 29, n. 9, p. 1224–1228, 2013.

EL-KHOURY, J. M.; REINEKS, E. Z.; WANG, S. Progress of liquid chromatography-mass spectrometry in measurement of vitamin D metabolites and analogues. **Clinical Biochemistry**, 2011.

FARRANT, H. J. W.; KRISHNAVENI, G. V.; HILL, J. C.; et al. Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. **European journal of clinical nutrition**, v. 63, n. 5, p. 646–52, 2009. Europe PMC Funders.

FITZPATRICK, T. B. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. **Archives of dermatology**, v. 124, n. 6, p. 869–871, 1988. American Medical Association.

FORD, J. A.; DAVIDSON, D. C.; MCINTOSH, W. B.; FYFE, W. M.; DUNNIGAN, M. G. Neonatal rickets in Asian immigrant population. **British medical journal**, v. 3, n. 5873, p. 211–212, 1973. BMJ Group.

FRENKEL, Y.; BARKAI, G.; MASHIACH, S.; et al. Hypocalciuria of preeclampsia is independent of parathyroid hormone level. **Obstet Gynecol**, v. 77, n. 5, p. 689–691, 1991.

FRIEDMAN, W. F.; MILLS, L. F. The relationship between vitamin D and the craniofacial and dental anomalies of the supravalvular aortic stenosis syndrome. **Pediatrics**, v. 43, n. 1, p. 12–18, 1969.

GALLAGHER, J. C. Vitamin D and Aging. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, 2013.

GARCÍA-BAILO, B.; KARMALI, M. A.; BADAWI, A.; EL-SOHEMY, A. Plasma 25-hydroxyvitamin D, hormonal contraceptive use, and cardiometabolic disease risk in an ethnically diverse population of young adults. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 32, n. 5, p. 296–306, 2013.

GODEL, J. C.; CANADIAN PAEDIATRICS SOCIETY FIRST NATIONS; INUIT AND MÉTIS HEALTH COMMITTEE. Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. **Paediatric Child Health**, v. 12, n. 7, p. 583–589, 2007. Pulsus Group.

HALHALI, A.; BOURGES, H.; CARRILLO, A.; GARABEDIAN, M. Lower circulating insulin-like growth factor I and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in preeclampsia. **Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion**, v. 47, n. 4, p. 259–66, 1995.

HALHALI, A.; TOVAR, A. R.; TORRES, N.; et al. Preeclampsia Is Associated with Low Circulating Levels of Insulin-Like Growth Factor I and 1,25-Dihydroxyvitamin D in Maternal and Umbilical Cord Compartments 1. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 5, p. 1828–1833, 2000. Oxford University Press.

HARVEY, N. C.; HOLROYD, C.; NTANI, G.; et al. Vitamin D supplementation in

pregnancy: A systematic review. **Health Technology Assessment**, v. 18, n. 45, p. 1–189, 2014.

HEWISON, M.; HOLICK, M. F.; CHAPUY, M.-C.; et al. Vitamin D and immune function: an overview. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 71, n. 1, p. 50–61, 2012. Cambridge University Press.

HILEMAN, C. O.; OVERTON, E. T.; MCCOMSEY, G. A. Vitamin D and bone loss in HIV. **Current opinion in HIV and AIDS**, v. 11, n. 3, p. 1–8, 2016.

HOLICK, M. F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases , cancers , and cardiovascular disease 1 – 4. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 80, p. 1678–1688, 2004.

HOLICK, M. F. Vitamin D Deficiency. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 3, p. 266–281, 2007. Massachusetts Medical Society.

HOLICK, M. F.; BINKLEY, N. C.; BISCHOFF-FERRARI, H. A.; et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 7, p. 1911–1930, 2011.

HOLICK, M. F.; CHEN, T. C. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 87, n. 4, p. 1080S–6S, 2008.

HOLICK, M. F.; CHEN, T. C.; LU, Z.; SAUTER, E. Vitamin D and skin physiology: A D-lightful story. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 22, n. SUPPL. 2, p. V28–V33, 2007. John Wiley and Sons and The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR).

HYPPÖNEN, E.; CAVADINO, A.; WILLIAMS, D.; et al. Vitamin D and Pre-Eclampsia: Original data, systematic review and meta-analysis. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 63, n. 4, p. 331–340, 2014. Karger Publishers.

JONES, G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. **American Journal of Clinical Nutrition**, ago. 2008. American Society for Nutrition.

LAI, J. K. C.; LUCAS, R. M.; CLEMENTS, M. S.; HARRISON, S. L.; BANKS, E. Assessing vitamin D status: Pitfalls for the unwary. **Molecular Nutrition and Food Research**, 15. abr. 2010.

LANSKE, B.; RAZZAQUE, M. S. Vitamin D and aging: old concepts and new insights. **Journal of Nutritional Biochemistry**, 2007.

LEE, J. H.; O'KEEFE, J. H.; BELL, D.; HENSRUD, D. D.; HOLICK, M. F. Vitamin D Deficiency. An Important, Common, and Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor? **Journal of the American College of Cardiology**, v. 52, n. 24, p. 1949–1956, 2008.

LEVIS, S.; GOMEZ, A.; JIMENEZ, C.; et al. Vitamin D deficiency and seasonal

variation in an adult south Florida population. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 90, n. 3, p. 1557–1562, 2005. Oxford University Press.

LI, D.-K.; WU, S. Maternal pre-eclampsia/eclampsia and the risk of sudden infant death syndrome in offspring. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 14, n. 2, p. 141–144, 2000. Blackwell Science Ltd.

LIPS, P. Vitamin D physiology. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, 2006.

LOPES, J. B.; DANILEVICIUS, C. F.; TAKAYAMA, L.; et al. Vitamin D insufficiency: A risk factor to vertebral fractures in community-dwelling elderly women. **Maturitas**, v. 64, n. 4, p. 218–222, 2009. Elsevier.

MACKAY, A. P.; BERG, C. J.; ATRASH, H. K. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. **Obstetrics and Gynecology**, v. 97, n. 4, p. 533–538, 2001.

MAEDA, S. S.; BORBA, V. Z. C.; CAMARGO, M. B. R.; et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 5, p. 411–433, 2014. ABE&M.

MAGHBOOLI, Z.; HOSSEIN-NEZHAD, A.; KARIMI, F.; SHAFAEI, A. R.; LARIJANI, B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 24, n. 1, p. 27–32, 2008. John Wiley & Sons, Ltd.

MAVE, V.; SHERE, D.; GUPTA, N.; et al. Vitamin D deficiency is common among HIV-infected breastfeeding mothers in Pune, India, but is not associated with mother-to-child HIV transmission. **HIV clinical trials**, v. 13, n. 5, p. 278–83, 2012. Taylor & Francis.

MEHTA, S.; HUNTER, D. J.; MUGUSI, F. M.; et al. Perinatal outcomes, including mother-to-child transmission of HIV, and child mortality and their association with maternal vitamin D status in Tanzania. **The Journal of infectious diseases**, v. 200, n. 7, p. 1022–30, 2009.

MILLER, J.; GALLO, R. L. Vitamin D and innate immunity. **Dermatologic Therapy**, v. 23, n. 1, p. 13–22, 2010. Blackwell Publishing Inc.

MØLLER, U. K.; STREYM, S. VIÐ.; JENSEN, L. T.; et al. Increased plasma concentrations of vitamin D metabolites and vitamin D binding protein in women using hormonal contraceptives: a cross-sectional study. **Nutrients**, v. 5, n. 9, p. 3470–80, 2013. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.

MULLIGAN, M. L.; FELTON, S. K.; RIEK, A. E.; BERNAL-MIZRACHI, C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 202, n. 5, p. 429.e1-9, 2010.

NAMGUNG, R.; TSANG, R. C. Bone in the pregnant mother and newborn at birth. **Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry**, v. 333, n. 1, p. 1–11, 2003.

NEWTON-BISHOP, J.A.; DAVIES, J.R.; LATHEEF, F.; et al. 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> levels and factors associated with systemic inflammation and melanoma survival in the Leeds Melanoma Cohort. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 12, p. 2890–2899, 2015. .

NICOLAIDOU, P.; HATZISTAMATIOU, Z.; PAPADOPOULOU, A.; et al. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. **Calcified Tissue International**, v. 78, n. 6, p. 337–342, 2006. Springer-Verlag.

O'RIORDAN, M. N.; KIELY, M.; HIGGINS, J. R.; CASHMAN, K. D. Prevalence of suboptimal vitamin D status during pregnancy. **Irish Medical Journal**, v. 101, n. 8, p. 240, 242–3, 2008.

OHTA, H.; KURODA, T.; ONOE, Y.; et al. The impact of lifestyle factors on serum 25-hydroxyvitamin D levels: A cross-sectional study in Japanese women aged 19-25 years. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 27, n. 6, p. 682–688, 2009. Springer Japan.

ORNOY, A.; MENCZEL, J.; NEBEL, L. Alterations in the mineral composition and metabolism of rat fetuses and their placentas induced by maternal hypervitaminosis D<sub>2</sub>. **Israel journal of medical sciences**, v. 4, n. 4, p. 827–832, 1968.

OUDSHOORN, C.; VAN DER CAMMEN, T. J. M.; MCMURDO, M. E. T.; VAN LEEUWEN, J. P. T. M.; COLIN, E. M. Ageing and vitamin D deficiency: effects on calcium homeostasis and considerations for vitamin D supplementation. **The British journal of nutrition**, v. 101, n. 11, p. 1597–1606, 2009.

PALACIOS, C.; GONZALEZ, L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, out. 2014. NIH Public Access.

PALOMER, X.; GONZALEZ-CLEMENTE, J. M.; BLANCO-VACA F.; D., M. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Diabetes, obesity & metabolism**, v. 10, n. 3, p. 185–197, 2008. Blackwell Publishing Ltd.

PIERROT-DESEILLIGNY, C.; SOUBERBIELLE, J.-C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? **Brain : a journal of neurology**, v. 133, n. 7, p. 1869–1888, 2010.

PLUDOWSKI, P.; HOLICK, M. F.; PILZ, S.; et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence. **Autoimmunity Reviews**, 2013.

ROTH, D. E. Vitamin D supplementation during pregnancy: safety considerations in the design and interpretation of clinical trials. **Journal of perinatology : official**

**journal of the California Perinatal Association**, v. 31, n. 7, p. 449–59, 2011.

SAHU, M.; DAS, V.; AGGARWAL, A.; et al. Vitamin D replacement in pregnant women in rural north India: a pilot study. **Eur J Clin Nutr**, v. 63, n. 9, p. 1157–1159, 2009.

SARAIVA, G. L.; CENDOROGLO, M. S.; RAMOS, L. R.; et al. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. December 2016, p. 437–442, 2007. ABE&M.

SLOKA, S.; STOKES, J.; RANDELL, E.; NEWHOOK, L. A. Seasonal variation of maternal serum vitamin D in Newfoundland and Labrador. **Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada : JOGC**, v. 31, n. 4, p. 313–21, 2009.

TABESH, M.; SALEHI-ABARGOUEI, A.; TABESH, M.; ESMAILZADEH, A. Maternal vitamin D status and risk of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 98, n. 8, p. 3165–73, 2013. Oxford University Press.

THEODOROPOULOS, C.; DEMERS, C.; DELVIN, E.; MÉNARD, D.; GASCON-BARRÉ, M. Calcitriol regulates the expression of the genes encoding the three key vitamin D3 hydroxylases and the drug-metabolizing enzyme CYP3A4 in the human fetal intestine. **Clinical Endocrinology**, v. 58, n. 4, p. 489–499, 2003. Blackwell Science Ltd.

TOLAYMAT, A.; SANCHEZ-RAMOS, L.; YERGEY, A. L.; et al. Pathophysiology of hypocalciuria in preeclampsia: measurement of intestinal calcium absorption. **Obstetrics and gynecology**, v. 83, n. 2, p. 239–243, 1994.

UTIGER, R. D. THE NEED FOR MORE VITAMIN D. **The New England Journal of Medicine**, v. 338, n. 12, p. 828–829, 1998. Massachusetts Medical Society.

VILARRASA, N.; MARAVALL, J.; ESTEPA, A.; et al. Low 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese women: Their clinical significance and relationship with anthropometric and body composition variables. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 30, n. 8, p. 653–658, 2007. Springer International Publishing.

VIMALESWARAN, K. S.; BERRY, D. J.; LU, C.; et al. Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple Cohorts. (C. Minelli, Org.) **PLoS Medicine**, v. 10, n. 2, p. e1001383, 2013. Public Library of Science.

WAGNER, C. L.; GREER, F. R.; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS SECTION ON BREASTFEEDING; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON NUTRITION. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents. **PEDIATRICS**, v. 122, n. 5, p. 1142–1152, 2008.



WEI, S.-Q.; QI, H.-P.; LUO, Z.-C.; FRASER, W. D. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 26, n. 9, p. 889–899, 2013.

WORTSMAN, J.; MATSUOKA, L. Y.; CHEN, T. C.; LU, Z.; HOLICK, M. F. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 3, p. 690–693, 2000. American Society for Nutrition.

XIONG, X.; MAYES, D.; DEMIANCZUK, N.; et al. Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 180, n. 1 I, p. 207–213, 1999. Elsevier.

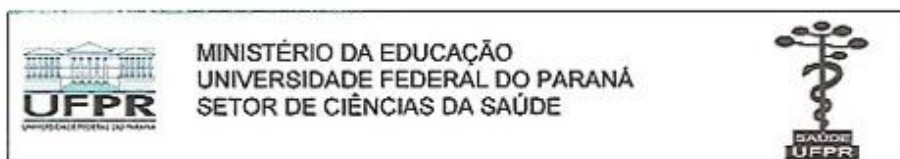
XUAN, Y.; ZHAO, H.-Y.; LIU, J.-M. Vitamin D and Type 2 diabetes mellitus. **Journal of Diabetes**, v. 5, n. 3, p. 261–267, 2013.

YU, C. K. H.; SYKES, L.; SETHI, M.; TEOH, T. G.; ROBINSON, S. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. **Clinical Endocrinology**, v. 70, n. 5, p. 685–690, 2009.

ZHANG, C.; QIU, C.; HU, F. B.; et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. **PLoS ONE**, v. 3, n. 11, p. e3753, 2008. Public Library of Science.

## **APÊNDICE A**

## APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Dra. Kadja Rahal Chrisostomo, Prof.Dr. Jaime Kulak Junior e Prof.Dr. Almir Antonio Urbanetz, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná (UFPR), estamos convidando a Senhora, atendida no Hospital de Clínicas da UFPR, a participar de um estudo intitulado "Prevalência do nível sérico de vitamina D durante a gestação em hospital terciário de Curitiba", este estudo visa identificar se há baixo nível de vitamina D nas gestantes e se pode ocasionar complicações na gestação e no recém-nato. Na mesma amostra do sangue coletado também será dosado o Cálcio iônico, Fósforo e PTH, para estudos científicos futuros.

O objetivo desta pesquisa é caracterizar na população de gestantes de Curitiba e região metropolitana os níveis de Vitamina D no sangue.

Caso você participe da pesquisa, será necessário: responder a questionário e realizar uma coleta de 7,5ml de sangue, não necessitando estar em jejum. Para tanto você deverá comparecer no ambulatório de pré-natal do Hospital de Clínicas para que no mesmo dia de sua consulta de rotina responder ao questionário e realizar a coleta de sangue (somente 1 vez), o que levará aproximadamente 5 minutos para responder o questionário e 5 minutos para realizar a coleta de sangue. É possível que a senhora experimente algum desconforto, principalmente relacionado a coleta de sangue, tais como, dor e/ou eventualmente discreto hematoma. Serão também obtidas as informações necessárias de seu prontuário médico.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: o de verificarmos o nível de vitamina D durante a gestação, se há suficiência, insuficiência ou deficiência na população de gestantes de Curitiba e região metropolitana. Nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico, porque o término do estudo possivelmente será após o nascimento de seu filho.

Se você ou seus familiares tiver(em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar a Investigadora do estudo Dra. Kadja Rahal Chrisostomo pelo telefone (41) 3242-7070 de segunda a sexta-feira das 8:00 ao 12:00 e das 13:00 as 18:00hs. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

O Investigador responsável pelo estudo e equipe irá coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância. Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

  
**MARIA JOSÉ MOCELIN**  
 Membro do Comitê de Ética em Pesquisa  
 em Seus Recursos da UFPR  
 Matrícula 7452

Rubricas:  
 Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal \_\_\_\_\_  
 Pesquisador Responsável ou quem aplicou o  
 TCE \_\_\_\_\_

continuação

As despesas necessárias para a realização da pesquisa não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, \_\_\_\_\_ li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos nesse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para aceitar ou recusar e que posso interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento. Eu concordo que os dados coletados para o estudo e as informações de meu prontuário médico sejam usados para o propósito acima descrito.

Estou ciente que após o material(sangue) ser analisado pelo laboratório de análises clínicas do Hospital de Clínicas, o mesmo será descartado conforme as normas vigentes da vigilância sanitária.

Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

\_\_\_\_\_  
(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)  
Local e data

*(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

\_\_\_\_\_  
(Nome e Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE)  
Local e data

  
MARIA JOSÉ NOGUEIRA  
Membro da Comissão de Ética em Pesquisa  
em Saúde Humana do HCUFPR  
Matrícula 7402

Rubricas:  
Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal \_\_\_\_\_  
Pesquisador Responsável ou quem aplicou o  
TCLE \_\_\_\_\_

## **APÊNDICE B**

## APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO SÓCIODEMOGRÁFICO, EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO

### QUESTIONÁRIO

Nº:

NOME:	
Nº PRONT. HC / HUEC:	CEL:
IDADE:	
ETNIA:	
TIPO DE PELE: (I) Muito clara, sempre queima, nunca bronzeia (II) Clara, sempre queima, algumas vezes bronzeia (III) Menos clara, algumas vezes queima, sempre bronzeia (IV) Morena clara, raramente queima, sempre bronzeia (V) Morena escura, nunca queima, sempre bronzeia (VI) Negra, nunca queima, sempre bronzeia	
NACIONALIDADE:	
ESCOLARIDADE:	
RENDAMENTO MENSAL: ( ) Nenhuma ( ) Até 1 sal. ( ) De 1 a 3 sal. ( ) Acima de 3 sal.	

MENARCA:			
PARIDADE – G:	P:	C:	A:
D.U.M.:		D.P.P.:	
IDADE GESTACIONAL – CRONO:		US:	
TIPAGEM SANGÜÍNEA:			
PESO INICIAL:	ALTURA:	I.M.C.:	
PESO ATUAL:	GANHO PONDERAL:		
ATIVIDADE FÍSICA:	(N)	(S)	(2X) (3X) (+X)
A.M.P.:			
A.M.F.:			
TABAGISTA:	(N)	(S)	ETILISTA: (N) (S)
A.M.G.(Atual)	HAS:	(N)	(S)
DM:		(N)	(S) / USA INSULINA: (N) (S)
USO DE POLIVITAMÍNICOS:		(N)	(S) / USA VIT.D: (N) (S)
USO DE AC.FÓLICO:		( ) ANTES ( ) ATUAL ( ) ANTES E ATUAL	
USO DE CORTICÓIDES:		(N)	(S)
USO DE ANTICONVULS.:		(N)	(S)
OUTROS MEDICAMENTOS:			

**ANEXO 1**

## ANEXO 1 - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA HC-UFPR

Plataforma Brasil

21/05/17 19:04

Saúde



Kadjia Rahal Chrisostomo - Pesquisador - 3.0

Cadastros

Sua sessão expira em: 39min 17

## DETALHAR PROJETO DE PESQUISA



## DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DO NÍVEL SÉRICO DE VITAMINA D DURANTE A GESTAÇÃO EM HOSPITAIS TERCIÁRIOS DE CURITIBA

Pesquisador Responsável: Kadjia Rahal Chrisostomo

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 48182015.1.0000.0096

Submetido em: 04/03/2017

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Situação da Versão do Projeto: Aprovado

Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção: PB\_COMPROVANTE\_RECEPCAO\_875957

## DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA

- Versão Atual Aprovada (E4) - Versão 6
    - Emenda (E4) - Versão 6
      - Curriculo dos Assistentes
      - Documentos do Projeto
        - Comprovante de Recepção - Submissão
        - Cronograma - Submissão 1
        - Declaração de Pesquisadores - Submis
        - Folha de Rosto - Submissão 1
        - Informações Básicas do Projeto - Subm
        - Outros - Submissão 1
        - Projeto Detalhado / Brochura Investiga
        - TCLE / Termos de Assentimento / Justif
      - Apreciação 1 - UFPR - Hospital de Clínicas
    - Projeto Completo

Tipo de Documento	Situação	Arquivo	Postagem	Ações

## LISTA DE APECIAÇÕES DO PROJETO

Apreciação *	Pesquisador Responsável *	Versão *	Submissão *	Modificação *	Situação *	Exclusiva do Centro Coord. *	Ações
E4	Kadjia Rahal Chrisostomo	6	04/03/2017	20/05/2017	Aprovado	Não	
E3	Kadjia Rahal Chrisostomo	5	28/04/2016	20/05/2016	Aprovado	Não	
E2	Kadjia Rahal Chrisostomo	4	19/02/2016	24/02/2016	Aprovado	Não	
E1	Kadjia Rahal Chrisostomo	3	04/12/2015	18/02/2016	Aprovado	Sim	
PO	Kadjia Rahal Chrisostomo	2	07/10/2015	09/11/2015	Aprovado	Não	

## HISTÓRICO DE TRÂMITES

Apreciação	Data/Hora	Tipo Trâmite	Versão	Perfil	Origem	Destino	Informações
E4	20/05/2017 20:49:53	Parecer liberado	6	Coordenador	UFPR - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - HCUFPR	PESQUISADOR	
E4	15/05/2017 09:17:41	Parecer do colegiado emitido	6	Coordenador	UFPR - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - HCUFPR	UFPR - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - HCUFPR	
E4	14/05/2017 23:30:15	Parecer do relator emitido	6	Membro do CEP	UFPR - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - HCUFPR	UFPR - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - HCUFPR	
E4	14/05/2017	Aceitação de Elaboração de	6	Membro do	UFPR - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná -	UFPR - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná -	



**ANEXO 2**

## ANEXO 2 - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA HUEC-FEPAR

Plataforma Brasil

19/03/17 22|35

Saúde



Kadija Rahal Chrisostomo - Pesquisador | V3.0

Cadastros

Sua sessão expira em: 36min 45

## DETALHAR EMENDA

## DADOS DA VERSÃO DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** PREVALÊNCIA DO NÍVEL SÉRICO DE VITAMINA D DURANTE A GESTAÇÃO EM HOSPITAL TERCIÁRIO DE CURITIBA  
**Pesquisador Responsável:** Kadija Rahal Chrisostomo  
**Área Temática:**  
**Versão:** 2  
**CAAE:** 48182015.1.3001.0103  
**Submetido em:** 24/02/2016  
**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná  
**Situação da Versão do Projeto:** Aprovado  
**Localização atual da Versão do Projeto:** Pesquisador Responsável  
**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio



## DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA

- ▼ Versão Atual Aprovada (Ec1) - Versão 2
  - ▼ Documentos de Centro Coordenador
    - Pareceres
    - Documentos do Projeto
      - Comprovante de Recepção - Submissão
      - Declaração de Pesquisadores - Submissão
      - Folha de Rosto - Submissão 2
      - Informações Básicas do Projeto - Submissão
      - Outros - Submissão 2
      - Projeto Detalhado / Brochura Investigação
      - TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa
  - ▼ Emenda (Ec1) - Versão 2
    - Curriculo dos Assistentes
    - Documentos do Projeto
      - Comprovante de Recepção - Submissão
      - Declaração de Pesquisadores - Submissão
      - Folha de Rosto - Submissão 1
      - Informações Básicas do Projeto - Submissão
      - Outros - Submissão 1
      - Projeto Detalhado / Brochura Investigação
      - TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa
    - Apreciação 1 - Sociedade Evangélica Beneficente
  - Projeto Completo

Tipo de Documento	Situação	Arquivo	Postagem	Ações

## HISTÓRICO DE TRÂMITES

Apreciação	Data/Hora	Tipo Trâmite	Versão	Perfil	Origem	Destino	Informações
Ec1	07/06/2016 15:11:45	Parecer liberado	2	Coordenador	Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba - PR	PESQUISADOR	
Ec1	07/06/2016 14:48:18	Parecer do colegiado emitido	2	Coordenador	Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba - PR	Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba - PR	
Ec1	31/05/2016 15:40:47	Parecer do relator emitido	2	Coordenador	Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba - PR	Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba - PR	
Ec1	31/05/2016 15:33:46	Aceitação de Elaboração de Relatoria	2	Coordenador	Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba - PR	Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba - PR	
Ec1	31/05/2016 15:33:13	Confirmação de Indicação de Relatoria	2	Coordenador	Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba - PR	Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba - PR	
Ec1	24/05/2016 15:29:54	Indicação de Relatoria	2	Secretária	Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba - PR	Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba - PR	
Ec1	23/05/2016 14:05:48	Aceitação do PP	2	Coordenador	Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba - PR	Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba - PR	
Ec1	20/05/2016 11:29:10	Submetido para avaliação do CEP	2	Coordenador	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - HCUFPR	Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba - PR	

**ANEXO 3**

## ANEXO 3 - LAUDO DE RESULTADO DE EXAME LABORATORIAL



Dr. Marcos Kozlowski CRF 4849 - RT  
 Dra. Elisete Pereira CRF 2526  
 Registro CRF EM-015438/0  
 Licença Sanitária Nº 06.179/2014

**12 -61104**

Paciente...: XXXXXXXXXX  
 Dr (a).....: KADIJA RAHAL CRHISOSTOMO  
 Data.....: 01/02/2016 12:09  
 Destino.....: ITUPAVA  
 Convênio....: PESQUISA HC

Idade: 33 Anos  
 Origem: EMPRESA LANAC  
 Quarto:  
 Documento: hc

**VITAMINA D 25-HIDROXIVITAMINA**

**21,4**

ng/mL

Amostra: Sangue  
 Método : Quimioluminescência.  
 Valores de referência:  
 Deficit severo : < 5,0 ng/mL Deficit moderado : 5,0 a 10,0 ng/mL  
 Deficiência leve : 10,0 a 20,0 ng/mL Suficiência de vitamina D: 20,0 a 70,0 ng/mL  
 Valores entre 30 e 70 ng/mL: Desejável para pacientes em tratamento de osteoporose, pacientes com função renal reduzida, ou em tratamento de diálise, prevenção de câncer e doenças auto-imunes.  
 Início de intoxicação: >100,0 ng/mL.  
 A toxicidade da vitamina D depende dos sintomas e outros exames complementares.

**VALORES PEDIÁTRICOS:**

1 a 30 dias : verão: 6,0 a 33,0 ng/mL Inverno: 2,0 a 32,0 ng/mL.  
 1 mes a 1 ano: verão: 16,0 a 48,0 ng/mL Inverno: 7,0 a 53,0 ng/mL.  
 1 a 3 anos : verão: 7,0 a 49,0 ng/mL Inverno: 10,0 a 41,0 ng/mL.  
 4 a 12 anos : verão: 3,0 a 37,0 ng/mL Inverno: 6,0 a 36,0 ng/mL.  
 13 a 18 anos : verão: 10,0 a 60,0 ng/mL Inverno: 5,0 a 41,0 ng/mL.

Os níveis de 25 (OH) vitamina D apresentam importantes variações segundo a estação do ano.  
 Os valores no inverno podem ser 40-50% inferiores devido a menor exposição as radiações UV.

Observação 1:A 25 hidroxí vitamina D tem meia vida sérica constante de tres semanas e sua medida no soro é considerada o marcador ideal dos estoques de vitamina D no organismo. Já a 1,25 dihidroxí vitamina D é fortemente influenciada por mecanismos de retro-alimentação com níveis séricos bastante variados e sua meia-vida é de aproximadamente 6 horas. Portanto a 25 OH vitamina D é bastante fidedigna do pool de vitamina D e é considerada como Padrão Ouro para investigação e controle.

Exame realizado no equipamento Architect Plus a partir de 05.05.2014.

Liberação : 01/02/16 16:12



Exame Assinado eletronicamente por: CARLA BIANCA BATISTA - CRBM - 24012

Rua Itupava 998 - Alto da XV- Curitiba - PR- (41) 3023-1749  
 www.lanac.com.br lanac@lanac.com.br